Aus der Medizinischen Klinik der Universität Marburg/Lahn
Direktor: Professor Dr. H. E. Bock

Quantitative Untersuchungen über die Rolle der Blutphenolkörper im Gesamtbild der Niereninsuffizienz

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Eberhardt Klapprodt
aus Melsungen

1964

8033

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547607_0008

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Marburg/Lahn
Direktor: Professor Dr. H. E. Bock

Quantitative Untersuchungen über die Rolle der Blutphenolkörper im Gesamtbild der Niereninsuffizienz

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Eberhardt Klapprodt
aus Melsungen

1964

Dekan: Professor Dr. H. HARMS

1. Berichterstatter: Dozent Dr. H. NIETH

2. Berichterstatter: Professor Dr. H.E. BOCK

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

Inhaltsverzeichnis

Seite

A. Einleitung

I.) Historischer Rückblick (Definition der Urämie) 3

II.) Veränderungen der Blutchemie als ursächliche Faktoren der Urämie 4

III.) Die Suche nach toxischen Stoffgruppen und die Rolle phenolischer Substanzen bei der Niereninsuffizienz 6

IV.) Die Xanthoproteinprobe und Ergebnisse einer neueren Phenolnachweismethode 9

V.) Veränderungen des roten Blutbildes 10

B. Methode

I.) Prinzip der Methode 12

II.) Benötigte Reagentien 13

III.) Arbeitsgang und Entwicklung einer Eichkurve 13

IV.) Darstellung der sogenannten freien Phenole 21

C. Krankengut und Ergebnisse

I.) Kasuistik 23

II.) Labormethoden 24

III.) Ergebnisse und Auswertung

1.) Vergleichspersonen 26

2.) Verlaufsbeobachtungen 27

3.) Statistische Auswertung der Gesamt-Fallzahl 32

a) Phenol-Kreatininregression 33

b) Phenol-Harnstoffregression 33

c) Phenol-Harnsäureregression 38

d) Phenol-Phosphatregression 38

e) Das Verhalten des Hb zur Phenolkonzentration 41

f) Das Verhalten der Erythrozytenzahl zur Phenolkonzentration 43

Seite

D. Diskussion der Untersuchungen

I.) Methode 47
II.) Ergebnisse 51

E. Zusammenfassung der Ergebnisse 56

F. Tabellen und Übersichten 58

G. Literaturverzeichnis 64

H. Lebenslauf 67

A: Einleitung

I. Historischer Rückblick (Definition der Urämie)

Die Einengung der Leistungsbreite der Niere durch Abnahme der Konzentrations- und Verdünnungsfähigkeit bei progredientem Anstieg harnpflichtiger Substanzen im Laufe zunehmender Niereninsuffizienz ist seit über 100 Jahren dem Kliniker unter dem Begriff der schleichenden Harnstoffvergiftung bekannt. Dieses Krankheitsbild mit seinen vielfältigen Fernwirkungen wurde 1840 von P i o r r y und L h é r i t i e r (38) erstmals unter dem Namen Urémia in die Literatur eingeführt, weil bei diesen Nierenleiden zuerst als charakteristisches Pathologicum der Harnstoffanstieg (Urea) im peripheren Blut sichtbar wurde. Ursprünglich wurde nämlich als alleinige Ursache die mangelhafte "Klärung" des Blutes durch die Nieren angeschuldigt. Es hat sich jedoch bald aus Tierexperimenten ergeben, dass die bekannten Retentionsprodukte, wie Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure, nach Verfütterung per se, keine Vergiftungsserscheinungen bewirkten. Auch konnte man die oft gesehenen Symptome des Hirnoedems nicht auf die Veränderungen der damals bekannten Blutchemie zurückführen, weil auch bei anderen Krankheiten, z.B. den mit eklamptischen Symptomen einhergehenden Gestosen oder den zerebralen Erscheinungen der akuten Nephritis, keine Retention harnpflichtiger Stoffe festzustellen war. So haben V o l h a r d und B e c h e r (47) die Eklampsie oder Pseudourämie von der echten Harnvergiftung, nach W i d a l (38) auch, wegen der Rest-Stickstoff-Anreicherung im Blute, Azotämie genannt,

deutlich abgetrennt. Diese echte Urämie ist durch ein toxisches Krankheitsbild mit einer bestimmten klinischen Symptomatik und typischen Veränderungen im gesamten Zellstoffwechsel, vor allem im Mineral- und Wasserhaushalt, dem Säure-Basen-Gleichgewicht und dem Eiweissabbau gekennzeichnet, wobei ursächlich immer eine Niereninsuffizienz verantwortlich gemacht wird (38). Die Terminalphase eines Nierenversagens wird bei verschiedenen Nierenkrankheiten allzu oft früher oder später erreicht. In diesem Stadium ist es dann häufig nicht mehr möglich, ätiologische Differenzierungen zu treffen, weil nun ein einheitliches toxisches Krankheitsbild, unabhängig von der Genese der Erkrankung, - die echte Urämie - , in den Vordergrund tritt. Nachdem der Anstieg N-haltiger Substanzen als direkte Ursache für das Vergiftungsbild dieser Krankheit abgelehnt wurde, suchte man nach anderen verantwortlichen Faktoren, vor allem in der Blutchemie.

II. Veränderungen der Blutchemie als ursächliche Faktoren der Urämie.

Infolge der zunehmenden Unfähigkeit, saure Valenzen durch Ammoniakbildung zu eliminieren (22), kommt es beim Nierenversagen zu einer zunächst noch kompensierten, später unter Abnahme der Alkalireserve, dekompensierten Acidose, die dem klinischen Aspekt einer reinen Säurevergiftung (z.B. der diabetischen Acidose) ähnelt, jedoch für die vielfältigen Vergiftungserscheinungen nicht allein verantwortlich gemacht werden kann. So haben auch experimentelle Säurevergiftungen kein identisches Bild geliefert. Der unter der Niereninsuffizienz

ausgelöste Demineralisations- und Transmineralisations-Vorgang leitet einen circulus vitiosus ein, bei dem vor allem im Austausch gegen Na^+ und Cl^- Ionen Magnesium-, Kalium- und Phosphat-Ionen aus den Körperzellen auswandern. Das durch den Serumphosphatstau bedingte Calcium-Ionen-Defizit soll nach M a s o n (27) und S a l v e s e n (37) hauptverantwortlich für die ZNS-Symptome sein, da man bei den neuesten Formen von hypocalcämischen Tetanien eine, der Urämie ähnliche, Symptomatik finden könne. Neuerdings wird wieder dem Magnesium-Ion vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt, nachdem B e c h e r (4) 1933 schon auf die Bewusstseinstrübung durch Mg-Ionen im Sinne einer Mg^{++} Narkose hinwies. So hat H a m b u r g e r (21) 1957 den Magnesium-Blutspiegel bei Urämien auf das Doppelte erhöht gefunden. Im EKg fanden sich Störungen, wie sie bei Hyperkaliämie bereits länger bekannt waren.

W i n k l e r, H o f f und S m i t h (23;50) zeigten 1941, dass bei nephrektomierten Tieren die extrazelluläre Akkumulation von Kalium auf kardiotoxische Werte den Tod verursachten. Jedoch findet man bei der Urämie des Menschen sub finem gelegentlich auch normale oder sogar erniedrigte K-Werte (43).

Die Veränderungen im Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt sind jedoch nicht die auffälligsten Kennzeichen einer progredienten Niereninsuffizienz, wenn man einmal von der Retention azotämischer Substanzen absieht.

III. Die Suche nach toxischen Stoffgruppen und die Rolle phenolischer Substanzen bei der Niereninsuffizienz.

Eine fast unübersehbare Zahl von Forschern liesse sich anführen, die nach verschiedensten Methoden, in Urin und Serum Nierenkranker, vermehrt toxische Stoffgruppen nachzuweisen versuchte. Das Hauptinteresse richtete sich dabei auf die Abbauprodukte des Aminosäurestoffwechsels, besonders aber auf die Darmfäulnisprodukte, die im Darm resorbiert,und, bei Nierenversagen durch den Rückstau angereichert, im Blutstrom anfallen. Zunächst bot sich der Urin Gesunder als Untersuchungsmaterial an. So soll schon S t ä d e l e r 1851 im Harn einen grossen Betrag phenolischer Substanzen (9), die chemisch oxydierten Benzolverbindungen entsprechen, gefunden haben; R u n g e hatte das Phenol bereits 1834 aus dem Steinkohlenteer isoliert. Später wurden im tierischen Eiweiss Phenole und Benzole als wesentliche chemische Gruppen von Aminosäuren erkannt. Die erhebliche Toxizität phenolischer Verbindungen wurde erst seit dem Aufschwung der Chemischen Industrie durch die Veröffentlichung zahlreicher Vergiftungsunfälle bekannt. Auch in chirurgischen Kliniken wurden zur Zeit der ausschliesslichen Verwendung von Karbolsäure (10 %-iges Phenol), Karbolwasser (1 - 3 %-iges Phenol) und Lysol (5 %-ige Kresolseifenlösung) (30) häufig Vergiftungen mit oft letalem Ausgang beobachtet. B r u g s c h (8) berichtet von Vergiftungen im Kindesalter bei Verwendung phenolhaltiger Salben. Auch führten Magenspülungen mit 1 %-iger Resorzinlösung häufig zu erheblichen All-

gemeinerscheinungen. Das war wahrscheinlich auch der Anlass, sich intensiver mit der Rolle der Phenole beim urämischen Vergiftungsbild, das so oft dem der gewerblichen und iatrogenen chronischen Phenolintoxikation gleicht (6), auseinanderzusetzen. Wie eine Übersicht von D e i c h m a n n (9) zeigt, folgte eine grosse Zahl von Veröffentlichungen über den Phenolgehalt in tierischen Körpersäften, jedoch wurden die unterschiedlichsten Ergebnisse, wohl unter der Anwendung verschiedenster Methoden, erzielt. Bei den meisten Autoren wurde nicht dargestellt, um welche Phenole es sich handelte (41). So wurden häufig Indole, Benzole oder auch Oxysäuren unter dem Sammelbegriff "Phenol" gestellt. In der Tat hat man unter anderen die genannten Substanzen beim urämischen Vergiftungsbild vermehrt gefunden. So kannte man schon lange das im Dickdarm gebildete Skatol, welches in seiner oxydierten Form als Indol im Blut auftritt und schliesslich als Indikan (Indolester) im Harn nachgewesen wurde (26). Neben diesem Tryptophan-Abkömmling fand man auch Amine, vorwiegend Diamine, vermehrt; S a l k o w s k i hielt diese Substanzen für die wesentlichen Störfaktoren, indem sie angeblich die Konjugation und Koppelung von Phenolen hemmen und somit zum narkotischen Effekt bei der Urämie beitragen sollen (2). M a s o n (27) machte das im Serum ebenfalls erhöhte Guanidin, einen harnstoffähnlichen Körper, für die sehr oft beobachtete urämische Gastroenteritis verantwortlich. Inzwischen weiss man, dass diese Substanz nicht allein an diesem Begleitsymptom beteiligt

ist, denn auch der Harnstoff sorgt durch seine Ausschwitzung für morphologische Veränderungen der externen und internen Oberflächen. R a a b fand in Blut und Herzmuskel vermehrt Katecholverbindungen, die durch oxydative Decarboxylierung aus Tyrosin entstanden sind und somit Phenolcharakter besitzen (33).

Auch die aromatischen Oxysäuren sind Phenole, die man im Harn von Urämikern, deutlich erhöht, nachweisen kann. T a n z e l l a (44) fand neben Spuren flüchtiger Phenole eine tägliche Ausscheidung von 50 - 80 mg aromatischer Säuren im Harn. Zu diesen aromatischen Säuren zählte man früher auch die vom Tryptophan abstammenden Oxydationsprodukte. B e c h e r (6) konnte im Harn, nach Ätherextraktion, verschiedene Oxysäuren isolieren; 1956 trennten A r m s t r o n g und Mitarbeiter nahezu 40 Phenol- und Indolsäuren aus dem Harn papierchromatographisch auf (1). Indessen ist im Serum nur ein kleiner Bruchteil der Phenolsäuren des Harns gefunden worden. Nach H a a s (20) stammen diese aromatischen Oxysäuren nicht aus der Darmfäulnis und wirken daher, im Gegensatz zu den reinen Phenolen, nicht toxisch (51) (20). Sie werden auch nicht, wie die echten Phenole, konjugiert oder verestert, sondern unverändert, vorwiegend tubulär, sezerniert (51) (43). Auch B e c h e r postulierte schon 1925 (2), dass die toxische Komponente der Urämie praktisch durch einwertige Phenole verursacht würde, wobei p- und o-Kresol, sowie das oxydierte Benzol selbst hauptverantwortlich zu machen seinen. Aus Tierexperimenten wurde die intestinale Herkunft die-

ser Substanzen bestätigt. So konnten Versuchstiere durch Gaben von Zuckerkalk wesentlich mehr Phenol vertragen als Kontrolltiere, weil die intestinale Resorption durch die Bildung von unlöslichem Calciumphenolat gebremst wurde (43).

1948 bewiesen W a l l a c e et al. (49) an nephrektomierten Hunden, dass durch Darmdesinfizienzien, wie z.B. Streptomycin und Phthalylsulfathiazol, der Phenolspiegel, im Vergleich zu den Ergebnissen bei Kontrolltieren, länger ~~dr~~ gedrosselt werden konnte. Die letale Phase wurde allerdings häufig früher erreicht, was der Autor möglicherweise auf die Zerfallsprodukte der Medikamente zurückführte. Aus den umfangreichen Untersuchungen, (Methode: B e r n h a r t - S c h n e i d e r) wurden als Hauptphenolbildner proteus vulgaris und clostridium sporogenes identifiziert. M a r e n z i (29) zeigte schon 1936, dass bei nephrektomierten Tieren der Phenolspiegel rapide anstieg, während Vergleichstiere, die noch zusätzlich intestinalreseziert wurden, nur mässige oder keine Hyperphenolämie aufwiesen.

IV. Die Xanthoproteinprobe und Ergebnisse einer neueren Nachweismethode.

Seit B e c h e r die Xanthoproteinreaktion, eine Nitrierung aromatischer Ringe, in die medizinische Diagnostik eingeführt hat, gehört sie zur Standardmethode vieler klinischer Laboratorien. Das kolorimetrisch, gegen einen Vergleichskeil, gemessene Resultat wird in Einheiten angegeben.

B e r n h a r t und S c h n e i d e r (42) entwickelten 1943 eine neue Methode, bei der nicht, wie bisher,

sämtliche aromatische Verbindungen registriert, sondern selektiv nur echte phenolische Substanzen erfasst werden. Die eigentlich als Leberfunktionstest ausgearbeitete Bestimmung wurde von den Autoren R o e n (35) 1944, N e s b i t (31) 1946 und W a l l a c e (49) 1948 übernommen und, wegen der geringen Fehlerbreite und ihrer quantitativen Erfassung oxydierter Benzolkerne, in Amerika besonders bei Niereninsuffizienz zur Methode der Wahl erklärt. Als einziger Autor hat bisher R o e n (35) nach dieser Methode quantitative Phenolbestimmungen bei Nierenkranken durchgeführt. Er fand keine Konkordanz zwischen der Phenolspiegelhöhe und dem Grad der Urämie. Nur, wenn bereits urämische Erscheinungen bei gleichzeitig beträchtlicher Azotämie nachweisbar wurden, stiegen auch die Phenolwerte an. Diese Beobachtung entspricht auch dem Becher'schen Ergebnis, dass in den verschiedenen Stadien der Nephritis, selbst bei Harnstofferhöhung bis 300 mg%, ohne urämische Symptomatik noch keine Phenolerhöhungen nachzuweisen ist. R o e n untersuchte, abgesehen von der Korrelierung mit azotämischen Substanzen, mehr die klinische Symptomatik, in Abhängigkeit von der Phenolbluthöhe. Er glaubt, dass die Schwere des urämischen Stadiums auch von der Schnelligkeit des Phenolanstiegs abhängig sein könnte. Bei dem chronischen Charakter des Leidens lasse auch eine gewisse Gewöhnung, ohne entsprechend verschärfte Symptomatik, einen höheren aromatischen Blutspiegel zu.

V. Veränderung des roten Blutbildes.

Wenn auch die klinischen Zeichen der Urämie keine ein-

deutige Abhängigkeit zum Phenolblutspiegel erkennen lassen, so sind doch die von V o l h a r d (47), unter dem Bild zunehmender Niereninsuffizienz beobachteten Veränderungen des roten Blutbildes, den oben erwähnten Anämien bei Phenolvergiftung auffallend ähnlich. Nach B e c h e r wurde die Xanthoproteinreaktion erst unter dem Auftreten der Anämie positiv. Aber auch die azotämischen Substanzen kamen als Ursache in Betracht. So konnten B o c k und T h e d e r i n g 1952 an einem grossen Krankengut eine deutliche Abhängigkeit des Grades der Anämie von der Höhe der Retention zeigen (7). Als Ursachen vermutete man, neben der Drosselung der Blutbildung und dem erhöhten Blutumsatz, eine Störung der Erythropoetinsynthese in den Nieren (38). Für den toxischen Charakter der renalen Anämie spricht jedoch mehr die von D i t t r i c h (38) beschriebene Beobachtung, dass durch Normalisierung der Blutchemie (z.B. nach bereits 4-stündiger extracorporaler Dialyse) eine 10 %-ige Zunahme der Erythropoese gefunden wurde.

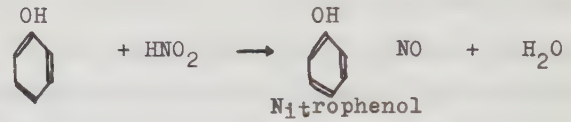
In der vorliegenden Arbeit soll versucht werden, ob die quantitative Erfassung phenolischer Substanzen eine Aussage über den Grad der Niereninsuffizienz und den toxischen Charakter dieser Krankheit, insbesondere deren Begleitanämie, treffen kann.

B: Methode

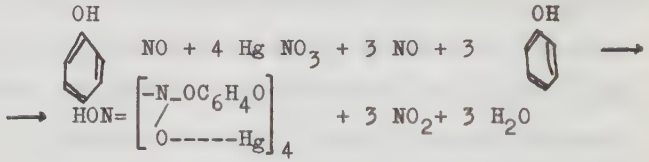
I. Prinzip der Methode

Im Prinzip handelt es sich um die schon seit langem bekannte M i l l o n' sche Reaktion in der W e i ß' schen Modifikation: eine quantitative Erfassung der am aromatischen Ring sitzenden OH-Gruppen. Im Gegensatz zur Xanthoproteinreaktion werden hier also ausschliesslich phenolische Gruppen registriert. Schon 1900 hatte V a u b e l eine Vorstellung vom Chemismus dieser, in zwei Stufen verlaufenden, Reaktionsvorgänge (1)

1. Stufe

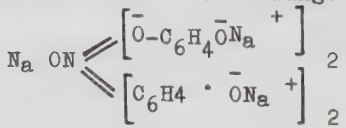


2. Stufe durch Hg-Salze katalysiert:



3. Stufe

Wird in diesem Komplex, den V a u b e l isolieren konnte, das Hg durch Na-Ionen (im Versuch Na NO_2) ersetzt, so entsteht eine durch gelbe Eigenfarbe gekennzeichnete, neue, wasserlösliche Verbindung:



B e r n h a r t und S c h n e i d e r (42) benutzten diese Reaktion zum ersten Mal zur Erfassung phenolhaltiger Substanzen, bei Leberkranken als Leberfunktions-

teste. Sie verwendeten einen Klett-Summerson-Photometer mit einem Filter von 500 mμ. Diese Methode wurde Grundlage der eigenen Arbeit.

II. Benötigte Reagenzien:

1.) 7 n - H_2SO_4

2.) 6 n - H_2SO_4

3.) 1 n - H_2SO_4

4.) 15 %-ige $Hg\ SO_4$ (aus Hg 0 und 6 n H_2SO_4 hergestellt.)

Molekulargewicht: $Hg\ SO_4$ = 297

" Hg 0 = 217

Demnach sind $\frac{217 \cdot 15 \cdot 2}{297}$ = 22 g Hg 0 nötig, um

30 g $Hg\ SO_4$ in 200 ml 6 n H_2SO_4 zu lösen.

5.) o,1 m Natriumoxalatlösung:

Molekulargewicht von $Na_2C_2O_4$ = 134

100 ml enthalten 1,34 g

6.) 5 %-ige Natriumnitritlösung

7.) 10 %-ige Natriumwolframatlösung ($Na_2WO_4 \cdot 2\ H_2O$)

8.) 5 mg %-ige Tyrosinlösung (das Tyrosin muss kühl lagern).

III. Arbeitsgang und Entwicklung einer Eichkurve:

Die Ablesung gegen Testkuvetten, wie in der Originalarbeit angegeben, erwies sich als zu umständlich. Deshalb wurde eine Eichkurve bei zunächst 436 mμ, dann bei 492 mμ angefertigt, um bessere Vergleichsmöglichkeiten mit anderen Autoren zu haben, die meistens in diesem Wellenbereich arbeiteten.

Um etwa in das Bereich der vermutlichen Blutphenolkonzentration zu kommen, werden 8 Verdünnungen aus der 5 mg %-igen Tyrosinstammlösung hergestellt.

1.) Enteiweißung und Zentrifugieren

In allen folgenden Untersuchungen wird von einer Blutfiltratmenge von 12,5 ml ausgegangen, wobei jeweils 2,5 ml des, durch Natriumoxalat ungerinnbar gemachten, venösen Nüchternblutes zur Enteiweißung 5-fach verdünnt werden.

Für jeden Versuch (ebenso für jede Verdünnungsstufe bei Erstellung der Eichkurve) werden folgende Mengen gebraucht. Die Oxalatverdünnung ist bei 10 % optimal.

a) 2,5 ml Oxalatblut (venöses Blut + 10 %-ige 1 m-Na-Oxalatlösung).
b) 5,0 ml H_2O (bei der Eichkurve stattdessen die jeweilige Tyrosinverdünnung).
c) 2,5 ml 10 %-iges Na-Wolframat
d) 2,5 ml 1n H_2SO_4
e) 12,5 ml Gesamtvolumen.

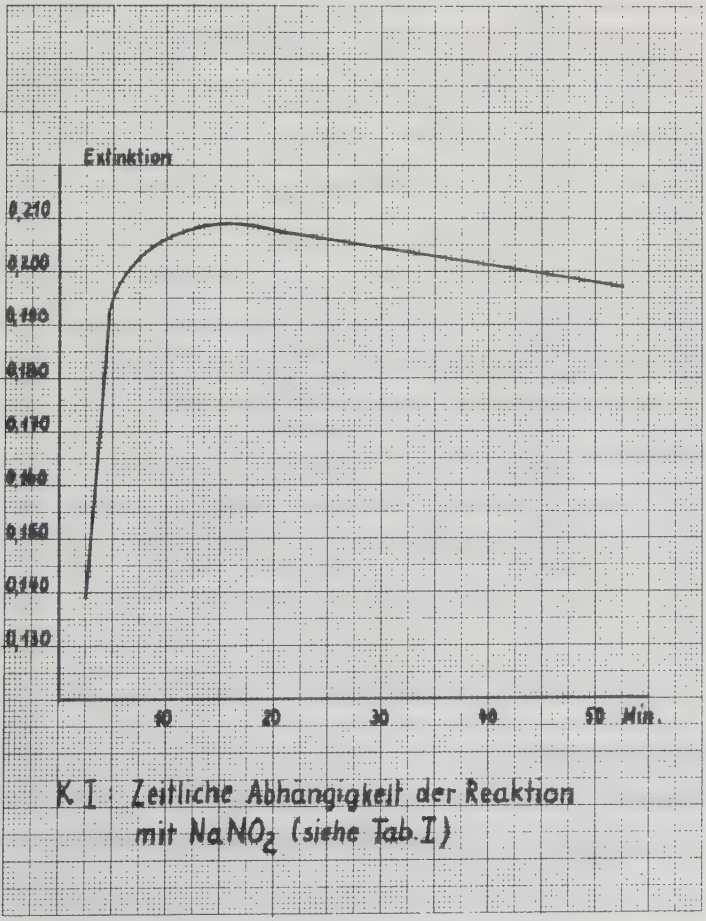
Unter dauerndem 15 min. Schütteln wird im Erlenmeyerkolben nach F o l i n W u (13, 14, 15) enteiweißt. Nach 10 Min. Zentrifugieren bei 3ooo U/min. werden 3,5 ml klaren Überstandes abpipettiert und mit folgenden Volumina auf 10 ml verdünnt.

a) 3,5 ml d. Überstandes
b) 0,5 ml 7 n H_2SO_4
c) 1,5 ml 15 %-$HgSO_4$
d) 4,5 ml Aqua Dest.
e) 10,0 ml Endvolumen.

2.) Kochen im Wasserbade (eigentliche chem.Reaktionen).

Diese 10 ml Endvolumen werden nach 8 Min. Kochen im Wasserbade (dabei ist zu beachten, dass graduierte 20 cm Reagenzgläser verwendet werden, die bis zu 15 cm vom kochenden Wasser umgeben sein müssen) und anschliessender völliger Abkühlung, mit je 0,05 ml einer 5 %-igen Na NO_2-Lösung unter kräftigem Schütteln, zur Reaktion gebracht. Die optimale Reaktionszeit ist nach 15 Min. erreicht. (s. K I und Tab.I).

K I: Zeitliche Abhängigkeit der Reaktion mit $NaNO_2$ (s.TAB.I)



K I: Zeitliche Abhängigkeit der Reaktion mit $NaNO_2$ (siehe Tab.I)

3.) Messung

Die Messung erfolgt in einer 1 cm-Schliff-Kuvette bei einem Filter mit der Maximal-Absorption von 492 mμ mit dem Photometer Eppendorf gegen den vor der Reaktion mit $NaNO_2$ ermittelten Blindwert. Vor jedem Versuch wurde eine Blindmessung mit Aqua bidest. durchgeführt, um Änderungen der Raumtemperatur oder apparative Fehler auszuschliessen.

Zeitliche Abhängigkeit d. Reaktion mit $NaNO_2$ (Tab. I)

	Zeit	Extinktion
Nach:	2 Min.	0, 131
	3 "	0, 159
	4 "	0, 183
	5 "	0, 194
	6 "	0, 198
	8 "	0, 204
	10 "	0, 207
	15 "	0, 208
	20 "	0, 206
	25 "	0, 205
	30 "	0, 204
	40 "	0, 200
	50 "	0, 197
	60 "	0, 194

4.) Eichkurve

Zunächst wurde versucht, mit Tyrosinverdünnungen, anstelle von Blut, allerdings unter gleichen Arbeitsbedingungen,

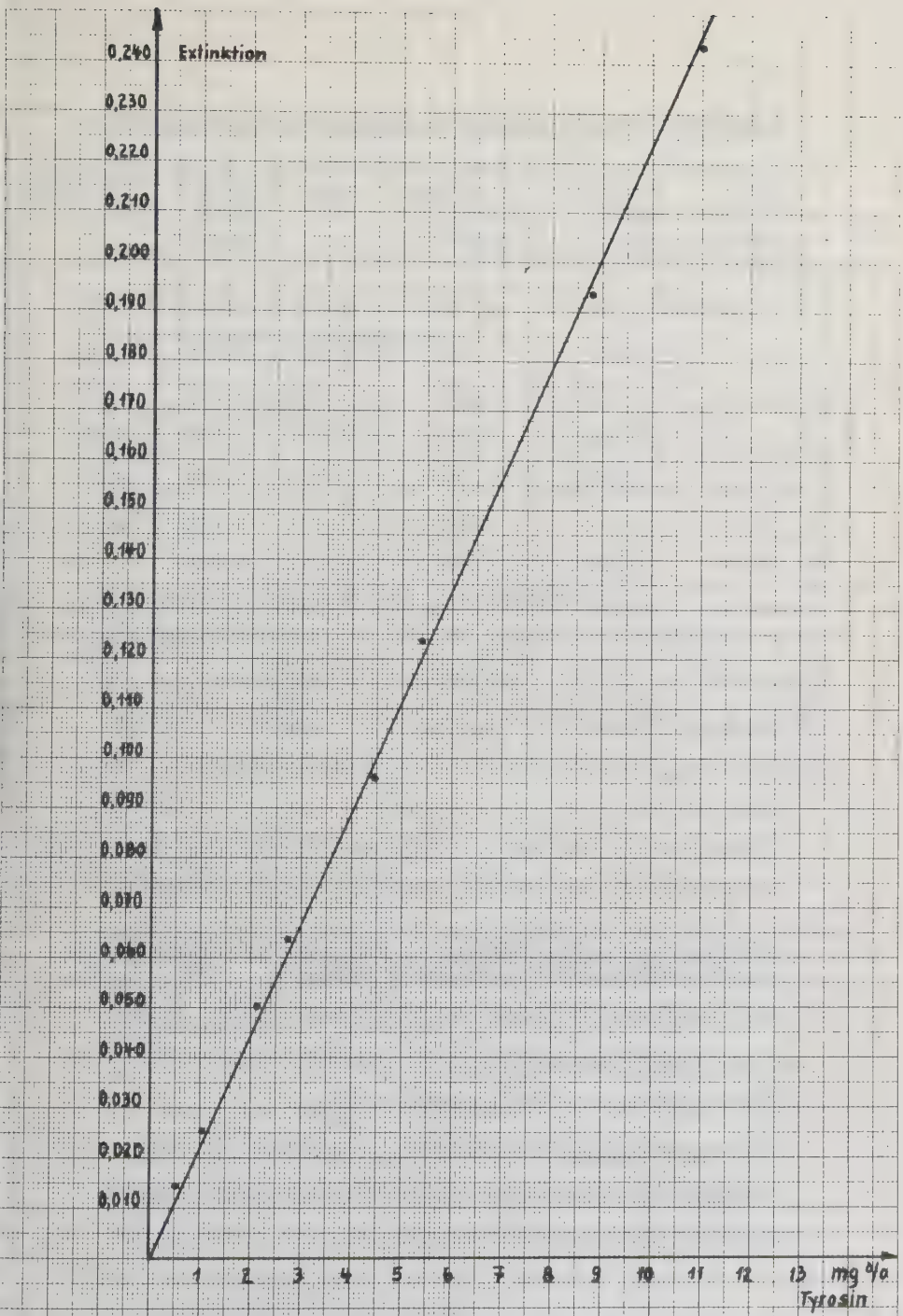
eine Eichkurve zu erstellen. Diese erwies sich aber nachher als unbrauchbar, da durch die Prozedur der Enteiweißung auch quantitative Veränderungen eintraten, wie es sich bei Parallelversuchen herausstellte. Es mussten also völlig gleiche Bedingungen geschaffen werden, indem man die entsprechende Tyrosinverdünnung der Blutprobe zusetzte und später den im Blut schon natürlicherweise vorhandenen Phenolgehalt abzog durch Messung eines Blind-Blutwertes. Bei der Anfertigung der Eichkurve wurde venöses Nüchternblut aus einer Abnahme vom Gesunden verwendet. Bei Zugabe der jeweiligen Tyrosinverdünnung zum Oxalatvollblut (anstelle der sonst verwendeten 5 ml H_2O (s.o. 1b) musste noch Folgendes beachtet werden: Es sollte im Gesamtvolumen von 12,5 ml ein Tyrosingehalt ermittelt werden, der nur scheinbar aus den 2,5 ml Blut stammt, in Wirklichkeit jedoch zugesetzt wurde. Setzte man z.B. 5 ml der 5 mg %-igen Tyrosinlösung hinzu, so wäre, käme das Tyrosin aus dem Blut, dieses 10 mg %-ig, bei Berücksichtigung des Oxalatfaktors von 10 %, genau 11 mg %-ig (s. Tab. II).
Aus Tabelle III ergaben sich, ~~die~~ nach Abzug der Blindwerte und der durch den Tyrosinkomplex hervorgerufenen Eigenextinktion, die Endwerte, nach denen eine mit ca. 65° verlaufende Gerade gezeichnet wurde (Kurve II).

Tyrosinverdünnung und Blutrepräsentation:

Tyrosin	Verhältnis Tyrosin: Wasser	Tyrosin - H_2O Auffüllmenge	Scheinbarer errechneter Bluttyrosin-gehalt
5 mg %	1 : 1	50/50	11,00 mg %
4 "	1 : 1,25	40/50	8,80 "
2,5 "	1 : 2	25/50	5,50 "
2 "	1 : 2,5	20/50	4,40 "
1,25"	1 : 4	12,5/50	2,75 "
1 "	1 : 5	10/50	2,20 "
0,5 "	1 : 10	5/50	1,10 "
0,25"	1 : 20	2,5/50	0,55 "
Blind-wert I	----	----	0,00 "
Blind-wert II	----	----	0,00 "

Tab. II

Anmerkung: Blindwert = Blutwert ohne Tyrosinzusatz.



K II : Tyrosin - Eichkurve im Bereich von 0,55 - 11 mg %

Messergebnisse der Eichkurve (Mittelwerte) bei 492 mμ

Tab. III

Scheinbarer Blutty-rosingehalt	Extinktion vor $NaNO_2$ Zugabe	Extinktion nach 15 Min. Reaktion	Differenz	Blindwert abgezogen	Eigenfärbung abgezogen *
0,55 mg%	0,096	0,173	0,077	0,046	0,013
1,10	0,095	0,184	0,089	0,058	0,025
2,20	0,094	0,207	0,113	0,082	0,049
2,75	0,094	0,220	0,126	0,095	0,062
4,40	0,096	0,256	0,160	0,129	0,096
5,50	0,099	0,286	0,187	0,156	0,123
8,80	0,098	0,355	0,257	0,226	0,193
11,00	0,101	0,409	0,308	0,277	0,244
B_I 0,00	0,065	0,098	0,033	= 0,031	
B_{II} 0,00	0,063	0,092	0,029		

* Das Tyrosin entwickelt bereits ohne Reaktion eine Eigenfärbung, die einer Extinktion von 0,033 entspricht.

5.) Bestimmung des Faktors F, mit dem die nachfolgenden Extinktionswerte ermittelt wurden.

Aus der Kurve II liess sich der geometrische Wert für E = 0,020 = 0,9 mg % Tyrosin (Phenol-) gehalt errechnen.

Danach war $F = \frac{1{,}000 \cdot 0{,}9}{0{,}02} = 45$

Bei einer Absorption von 436 mμ verläuft die Gerade steiler als 45°, somit würden durch einen höheren Faktor etwa 1,5 mal höhere Werte erzielt.

6.) Der Arbeitsgang bei den einzelnen Untersuchungen verlief, wie bei Erstellung der Eichkurve, nach der Beschreibung in Absatz 1 - 3. Bei allen Proben wurde der Mittelwert zweier Versuche als Endwert eingesetzt, die Arbeitsbedingungen waren immer die gleichen, es wurde bei Zimmertemperatur gearbeitet.

7.) Fehlerbreite: Während andere Autoren von einer Fehlerbreite von 3 % (42; 35) berichten, wurde hier bei Doppelbestimmungen eine durchschnittliche Abweichung von 4,45 % gefunden.

IV.) Darstellung der sog. freien Phenole:

Da manche Autoren (34, 11, 51) zwischen den sog. freien und den vorwiegend an Schwefelsäure und Glukuronsäure gebundenen "konjugierten" Phenolen unterschieden, wurde der Versuch gemacht, eine ätherlösliche Fraktion zu isolieren. Während z.B. D e i c h m a n n (9) 1942 und S c h m i d t (40, 41) 1949 die Ätherdestillation mit Diazotierung bevorzugten, wurden hier nach ätherischer und alkalischer Extraktion (G. K a m m - Gerichtsmedizinisches Institut Marburg/L.) die Phenole, nach oben angeführter Methode bestimmt. Dabei wurde das zentrifugierte enteiweißte Serum 3 x mit Äther, je 5 Minuten lang, ausgeschüttelt. Aus den drei vereinigten ätherischen Phasen wurden dann anschliessend mit 1 n NaOH die ungebundenen Phenole extrahiert. Das Volumenverhältnis musste aus technischen Gründen, (100 ml Schütteltrichter) wie folgt, vergrössert werden. Für jede Bestimmung (a u. b = 4 Ansätze) waren 40 ml Oxalatblut nötig.

Zusätzliche Reagenzien

1.) Äther (für Papierchromatographie)

2.) 1 % NaOH-Lösung

3.) 5 mg %-ige Phenollösung

4.) 5 mg % p-Kresol

5.) 5 mg% o-Resorcin

2 Ansätze	2 Ansätze
a) 10 ml Oxalatblut *	b) wie a)
20 " H_2O	
10 " Na-Wolframat	
10 " 1 n H_2SO_4	
50 ml Gesamtvolumen	50 ml Gesamtvolumen
Davon werden 20 ml nach oben angegebener Methode weiter verarbeitet = Bestimmung d. Gesamtphenole	Davon werden 20 ml 3 x mit je 30 ml Äther je 5 Min. ausgeschüttelt; die vereinigten 90 ml Äther wurden dann mit 3x20 ml 1 %-iger NaOH extrahiert

Die Differenz beider Ablesungen nach Berücksichtigung der Volumenverhältnisse ergab den Anteil an gebundenen Phenolen* (A - B = Geb. Phenolanteil)

Zugesetzte Mengen von p.-Kresol, o-Kresol und Phenol konnten quantitativ im alakalischen Extrakt wiedergefunden werden. Im Gesamtanteil (A) waren nur noch Spuren nachweisbar, wie eine Übersicht zeigen soll (Tab. IV). Siehe Seite 58.

C) Krankengut:

I) Kasuistik

Bei 66 pathologischen Fällen wurden insgesamt 86 Bestimmungen durchgeführt, da bei manchen Casus Verlaufskontrollen eine Aussage über den evtl. Fortschritt des Leidens machen sollten. Zunächst wurden 22 Kontrollbestimmungen an Patienten im Alter von 23 bis 53 Jahren, bei denen keine Zeichen für Herz-Leber- oder Nierenschäden bestanden, durchgeführt. 13 Versuchspersonen waren gesunde Studenten im Alter von 23 bis 27 Jahren.

Das vom Dezember 1960 bis November 1963 durchuntersuchte Krankengut setzte sich aus folgenden Krankheitsgruppen zusammen, wobei die Auswahl im Wesentlichen nach der Höhe der Retentionswerte getroffen wurde:

20 Fälle von chronischer Pyelonephritis und pyelonephritischer Schrumpfniere

27 Fälle von chronischer Glomerulonephritis mit vorwiegend vasculärer Verlaufsform

4 Fälle von Amyloidose bzw. Amyloidnephrose bei Tbc

2 Fälle von aktuer diffuser Glomerulonephritis ohne erhöhte Retention

2 Fälle von Nephrose bzw. Nephritis mit nephrot. Verlaufsform

1 Fall von maligner Nephrosklerose

1 Fall von hepatorenalem Syndrom

1 Fall mit Plasmozytomniere

1 Fall mit doppelseitigen Cystennieren

1 Fall mon Leptospirosis grippotyphosa

1 Fall mit toxischem Nierenschaden

1 Fall von akuer Anurie bei Asthma bronchiale

1 Fall von Nierenversagen bei hämoglobinämischer Nephrose und Prostata-Ca.
2 Fälle von dekomp. Hypertonie ohne wesentl. Ret. Erhöhung
1 Fall von metast. Mamma-Ca. ohne wesentl. Ret. Erhöhung

Die Einteilung der Nierenerkrankungen in ihre einzelnen Unterformen erfolgte unter Zurhilfenahme diagnostischer Verfahren, wie Nierenclearence mit Inulin u. PAH, Phenolrotprobe, Nierenbiopsie, intravenöse u. retrograde Pyelographie, chemische und mikroskopische Urinuntersuchung auf Eiweiß und Sediment, sowie chemische und physikalische Blutuntersuchungen auf Retention harnpflichtiger Substanzen und Alkalireserve.
Die in der vorliegenden Arbeit aufgezeichneten Labordaten wurden nach folgenden Methoden ermittelt:

II. Labormethoden:

Kreatininbestimmung:

Photometrischer Nachweis der in alkalischer Lösung zu Pikraminsäure reduzierten Pikrinsäure; Grenzwert 1,3 mg%
Männer 0,95 - 1,3
Frauen 0,77 - 0,98 (nach Sarre)

Harnstoffbestimmung:

Titrimetrisch nach C o n w a y, wobei Harnstoff durch Urease zu Ammoniumcarbonat hydrolysiert wird. Grenzwert 26 mg%.

Harnsäurebestimmung:

Photometrischer Nachweis mit Harnsäurereagens nach F o l i n - D e n i s, wobei Harnsäure Phosphorwolframsäure in Uranylacetatlösung reduziert. Mittelwert 4 mg% (2,9 - 6,9 mg%).

Das anorganische Phosphat wurde nach M a r t i n und D o t y bestimmt. Im Prinzip wird Ammoniummolybdat über Phosphormolybdänsäure zu Molybdänblau reduziert. Mittelwerte: Erwachsene 2,4 - 4,4 mg%.

Der Serumcalciumgehalt wurde komplexometrisch mit Titriplex III bestimmt; das Calcium wird als Calciumoxalat ausgefällt. Mittelwert: 8,2 - 11,6 mg%.

Das Hämoglobin wurde nach S a h l i gegen eine Vergleichsfarblösung gemessen. Mittelwerte bei

Männern 100 %

Frauen 80 %

Die Erythrozytenzahl wurde nach dem üblichen Zählverfahren in der Zeiss-Thoma-Kammer ermittelt. Mittelwerte bei

Männern 5,1 Mill./mm^3

Frauen 4,5 Mill./mm^3

Ergebnisse der Bestimmungen phenolischer Substanzen im menschlichen Serum und ihre Korrelation mit anderen, bei Nierenkrankheiten veränderten, Faktoren der Blutchemie.

Vergleichspersonen (s. Tabelle V)

Der arithmetische Durchschnittswert für Gesamtphenole betrug bei den 22 nierengesunden Versuchspersonen 1,64 mg%, wobei die Extremwerte zwischen 1,2 und 2,0 mg% lagen. Bei 15 Fällen wurde auch das sogenannte ätherlösliche Phenol bestimmt. Dabei konnten nur in zwei Fällen Spuren nachgewiesen werden. Deshalb wurde auf weitere Bestimmungen verzichtet, zumal jeweils ca. 50 ml Blut für eine Bestimmung nötig waren (siehe Seite 21). Ein Unterschied zwischen dem Phenolgehalt männlicher und weiblicher Versuchspersonen liess sich statistisch nicht sichern.

Die Werte wurden in Doppelbestimmungen bei einer Fehlerbreite von 4,45 % ermittelt.

Die mittlere quadratische Abweichung des Einzelwertes liess sich nach $sx_i = \sqrt{\frac{S(\bar{x}-x_i)^2}{n-1}}$ errechnen. Sie betrug $SX_i = \pm 0{,}2$, während für den mittleren Fehler des Mittelwertes $s_{\bar{x}} = \frac{sx_i}{\sqrt{n}} = \pm 0{,}05$ gefunden wurde.

Da die Auswahl des Krankengutes nach dem Blutgehalt harnpflichtiger Stoffe, bzw. dem Grad des urämischen Erscheinungsbildes getroffen wurde, konnte eine differenzierte Bewertung der einzelnen Krankheitsgruppen statistisch nicht erfasst werden.

So ergab der arithmetische Durchschnittswert bei der chronischen Pyelonephritis einen Phenolgehalt von 3,54 mg%, der der chronischen Glomerulonephritis 3,48 mg% Phenol;

bei den übrigen Krankheiten wurden im Mittel 2,50 mg% Phenol errechnet. Wenn man sämtliche pathologischen Fälle zusammenfasste, erhielt man einen Mittelwert von 3,26 mg % Phenol, also eine Verdoppelung des Normalwertes von 1,64 mg%, bei einer mittleren quadratischen Abweichung von $\pm$ 1,4 und einem mittleren Mittelswertsfehler von $\pm$ 0,15.

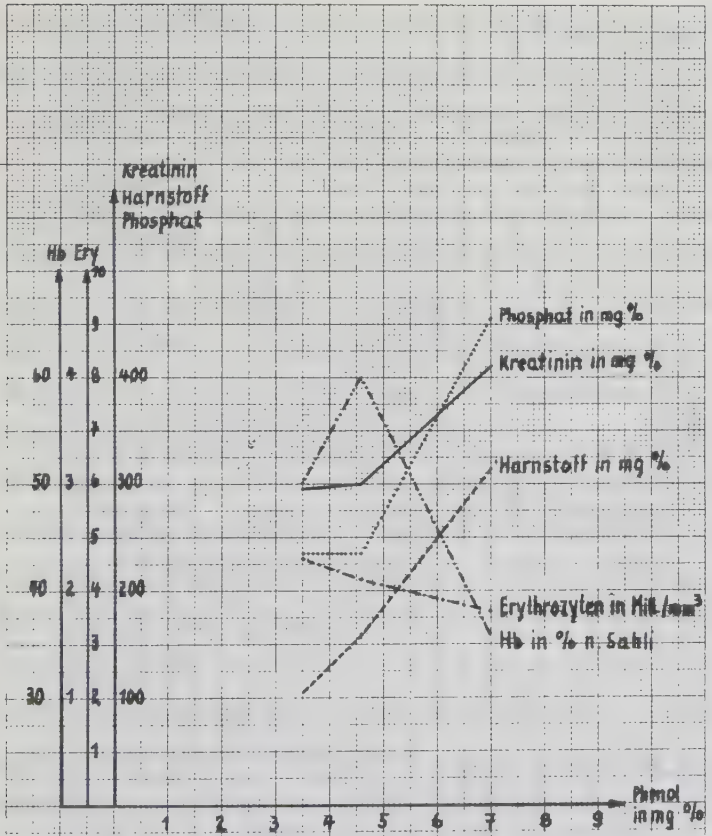
2.) Verlaufsbeobachtungen

Für eine einheitliche Beurteilung der Blutphenolmenge bei verschiedenen Nierenkrankheiten sprachen die bei einzelnen Fällen gemessenen Verlaufswerte. So konnte, unabhängig von der Ätiologie des Leidens, ein Anstieg der Phenolkörper in fast allen Fällen beobachtet werden, wenn gleichzeitig die harnpflichtigen Stoffe vermehrt anfielen. Besonders deutlich zeigte sich gerade beim Verlauf der schweren Urämien der Abfall der Erythrozyten-Zahl und die Zunahme des Phosphatstaus. Die Hb-Werte zeigten dagegen eine unregelmässigere Verlaufskurve, was einerseits methodisch, andererseits durch zwischenzeitliche Bluttransfusionen und Infusionen bedingt sein dürfte. Verlaufskontrollen wurden bei der chronischen Pyelonephritis (Fälle: 24, 28, 31, 32, 33), bei der chronischen Glomerulonephritis (Fälle: 45, 51, 53, 54, 55, 56, 68), bei einem Fall von songenanntem heptatorenalem Syndrom (Fall 79) und bei doppelseitigen Zysten-Nieren (Fall 81) durchgeführt. Die Abbildungen K III und K IV sollen die Verhaltensweise einiger, im Verlaufe der Urämie charakteristisch veränderter, Blutwerte, in Korrelation zum Phenolkörperanstieg, demonstrieren.

Abb. III zeigt Messungen im Anfangs, - Mittel, - und Endstadium einer Urämie, auf der Basis einer pyelonephritischen Schrumpfniere, bei einer 55-jährigen Frau.* Bemerkenswert ist die fast linear verlaufende Korrelationsgerade zum Harnstoff, bei steil ansteigener Kreatinin-und Phosphatkurve, zwischen Mittel- und Endphase, einem Zeitabschnitt von etwa sieben Monaten. Der trotz wiederholter Transfusionen kontinuierliche Abfall der Erythrozytenzahl, im Verhältnis zum steigenden Phenolgehalt, führt die schleichende Progredienz des Leidens besonders deutlich vor Augen.

* J. Mü.

K III Verhalten der Retentionswerte und des roten Blutbildes im Krankheitsverlauf einer pyelonephritischen Schrumpfniere bei einer 55-jährigen Frau in Abhängigkeit vom Blutphenolgehalt.



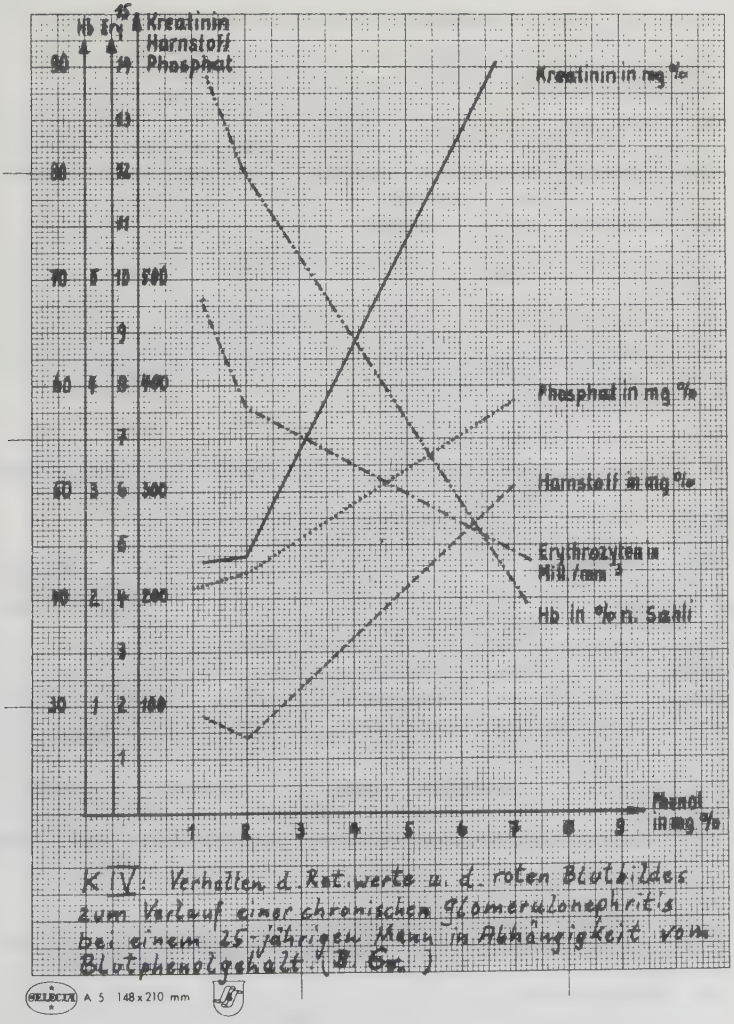
K III: Verhalten der Retentionswerte und des roten Blutbildes im Krankheitsverlauf einer pyelonephritischen Schrumpfniere bei einer 55-jährigen Frau in Abhängigkeit vom Blutphenolgehalt.

Die Abbildung K IV zeigt zwei Messungen im Anfangsstadium einer chronischen Glomerulonephritis bei einem 25-jährigen Mann. Die beiden ersten Phenolmessungen pendeln um den normalen Mittelwert, während der Harnstoffgehalt nur unwesentlich erhöht ist. Doch die subtilere Kreatininbestimmung weist bereits auf die nahende Urämie hin. Erst im Endstadium der Niereninsuffizienz, drei Monate ante finem, sind neben den anderen Retentionsprodukten auch die phenolischen Körper stark erhöht.

Die steil abfallenden Erythrozythen - und Hb - Kurven repräsentieren den klinischen Befund zu dieser Zeit am ehesten. Wie in Abbildung K III, zeigt sich auch hier eine auffallende Konkordanz der Phenole zum Harnstoffgehalt. Auch die anderen Verlaufsbestimmungen brachten, in Übereinstimmung mit den oben genannten Fällen, einen deutlichen Phenolanstieg, sobald das Nierenleiden in die terminale Urämie überging. Die Phenol-Kurve verläuft oft nicht kontinuierlich, sondern, bei Harnstoffwerten von über 250 mg%, steiler als unter dieser Grenze (Fälle: 24, 33, 49, 51). Andere Verläufe zeigen, dass bei relativ hohen Kreatininwerten die Phenolkörperkonzentration nur unwesentlich ansteigt, solange sich die Blutharnstoffwerte unter 200 mg% halten. (Fälle: 28, 51, 53, 54, 55, 68). Nicht alle Verlaufsbeobachtungen liessen sich in dieses Schema einordnen; so wurden auch in zwei Fällen Phenolwerte gefunden, die im Verlauf der Krankheit, trotz ansteigender Azotämie, absanken oder annährend normal blieben (Fälle: 32, 56).

Jedoch wurden auch in einigen Fällen Diskrepanzen innerhalb der Gruppe der harnpflichtigen Stoffe oder auch im Verhältnis der Erythrozytenzahl zur Azotämie gefunden.

K IV: Verhalten der Retentionswerte und des roten Blutbildes zum Krankheitsverlauf einer chronischen Glomerulonephritis bei einem 25-jährigen Mann in Abhängigkeit vom Blutphenolgehalt.



K IV: Verhalten d. Ret.werte u. d. roten Blutbildes zum Verlauf einer chronischen Glomerulonephritis bei einem 25-jährigen Mann in Abhängigkeit vom Blutphenolgehalt (B. Gr.)

SELECTA A 5 148x210 mm

Immerhin wurden bei den 14 Verlaufsfällen der Verdacht bestätigt, dass unter zunehmenden urämischen Erscheinungen die Phenolkörper im Allgemeinen konform anstiegen, und eine deutliche Depression des roten Blutbildes, ausser in den Fällen 32, 53, 79 und 81, nachzuweisen war.

3. Statistische Auswertung der Gesamt-Fallzahl

Um eine genaue Aussage über quantitative Beziehungen phenolischer Körper im Vollblut zur Kreatinin- und Harnstoff-Konzentration, sowie zum Gehalt an Harnsäure, an organischem Phosphat, und zu Veränderungen des roten Blutbildes, zu treffen, wurde das Krankengut von 86 Fällen statistisch durchuntersucht, wobei die abhängige Ordinate immer y war.

Der Regressionskoeffizient b entspricht dem Quotienten

$$\frac{[S(x \cdot y) - s(x).S(y).1/n}{S(x.x) - (Sx).(Sx).1/n}$$

Daraus liess sich jeweils die Regressionsgleichung

$$y1,2 = \bar{y} + b \ (x_{1,2} - \bar{x})$$

errechnen und die Regressionsgerade zeichnen. Aus der Formel

$$s\ y_i = \sqrt{\frac{[S(y.y) - (Sy).(Sy).1/n] - b\,[S(xy) - S(x).S(y).1/n]}{n-2}}$$

ergab sich die Streuung von y um die Regressionslinie. Der Korrelationskoeffizient r führte durch seine Quadration zum Bestimmtheitsmaß r^2.

$$r = \frac{S(xy) - S(x).S(y).1/N}{\sqrt{[S(x.x) - (Sx).(Sx).1/n] \cdot [S(y.y) - (Sy).(Sy).1/n]}}$$

Der Prüfquotient $Q = \frac{r}{s_r}$

$$sr = \sqrt{\frac{1-r^2}{n-2}}$$

Die Signifikanz gegen Null konnte an Hand des Prüfquotienten tabellarisch ermittelt werden, wobei für $\nu = n-2$ einge-

Ergebnisse und Auswertungen der einzelnen Korrelationen

a) statistische Resultate der Phenol : Kreatinin-Beziehung (siehe K V).

Fallzahl n = 86

Arithmetischer Mittelwert des Kreatinins

$\bar{y}$ = 6,97 mg % (errechneter Phenolmittelwert $\bar{x}$ = 3,26 mg %)

Regressionskoeffizient b = 2,18

Streuung um die Regressionslinie $sy_i = \pm 2,94$

Bei den x - Werten : $x_1 = 4,1$ und $x_2 = 7,1$

ergeben sich aus der Regressionsgleichung für

$y_1 = 8,8$ und $y_2 = 15,4$.

Korrelationskoeffizient r = 0,82.

Bestimmtheitsmass $r^2 = 0,67$; $s_r = 0,0624$

Prüfquotient Q = 13,1

Signifikanz gegen Null $p < 0,001$.

Aus den obigen Angaben lässt sich ersehen, dass im Mittel einer etwa doppelten Erhöhung der Phenolkörper eine fünffache Kreatinin-Konzentration entspricht. Die Regressionsgerade verläuft durch den Nullpunkt mit einer Steigung von $64,5^{\circ}$. Bei einem Prüfquotienten von 13,1 ist die Korrelation signifikant von 0 verschieden.

b) Eine fast identische Regression liefert die Phenol-Harnstoff-Korrelation: (siehe K VI).

n = 86

$\bar{y}$ = 203,8 mg % ($\bar{x}$ = 3,26 mg %)

b = 63,3

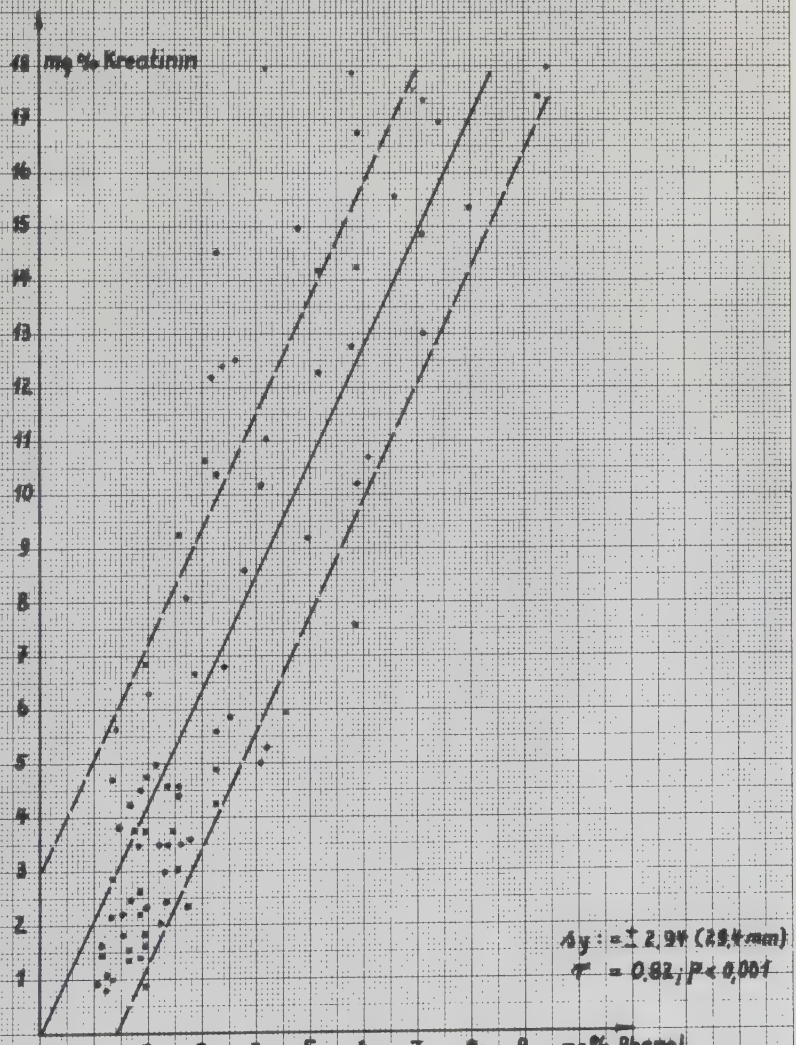
$sy_i = \pm 101,3$ (= 20,1 mm)

$X_1 = 4,1$; $x_2 = 7,1$; $y_1 = 2,57$; $y_2 = 446,9$

$r = 0,795$; $r^2 = 0,632$; $s_r = 0,066$

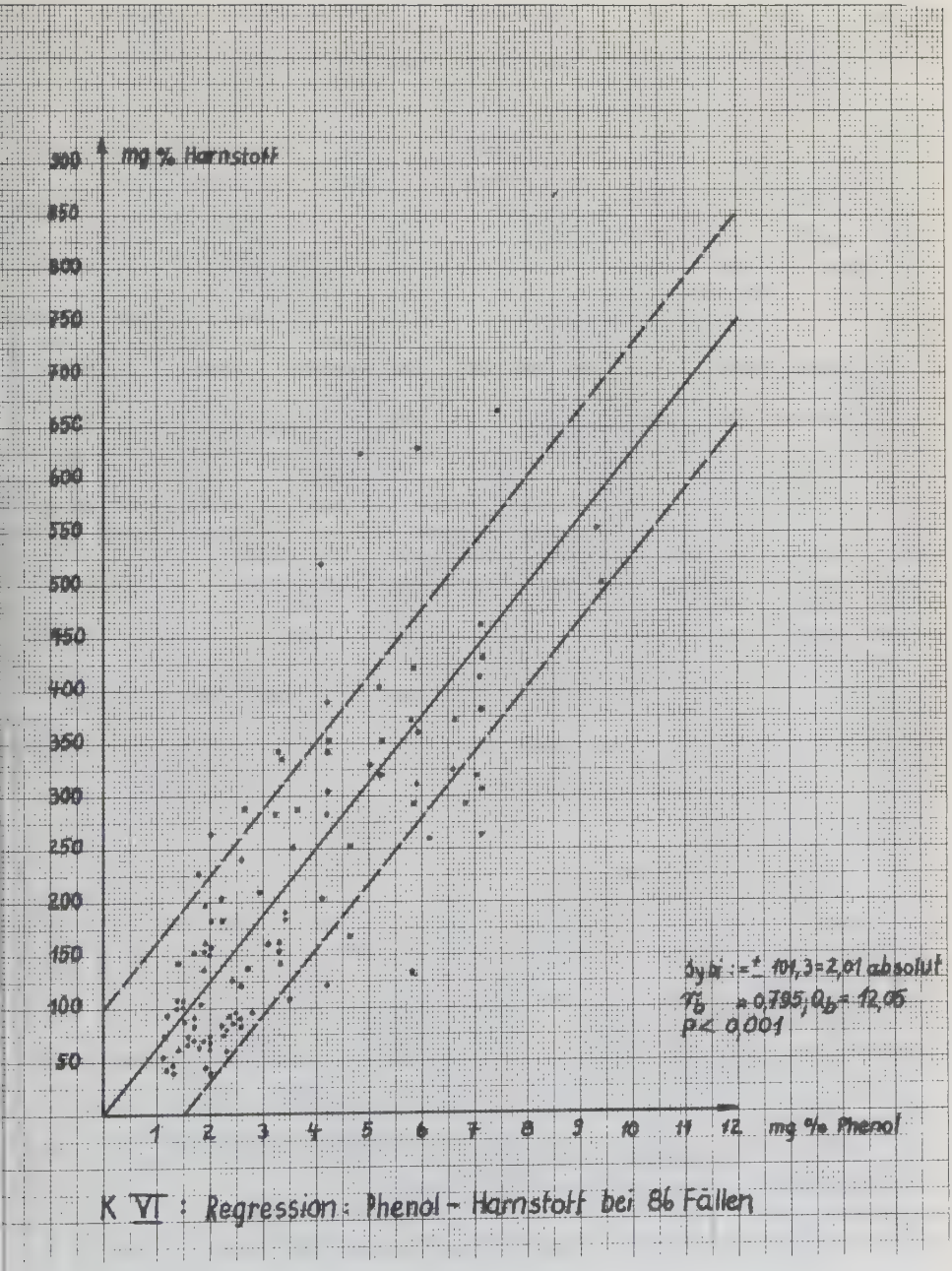
$Q = 12,05$; $p < 0,001$

Einem mittleren Harnstoffanstieg um das achtfache entspricht eine 2-fache mittlere Phenolkonzentration.
Bei der ebenfalls hochsignifikanten Korrelation fällt im Vergleich zu a) die noch geringere Steuung um die Regressionslinie auf. Auch diese Gerade verläuft mit einer Steigung von 51° durch den O-Punkt.



K V: Regression: Phenol – Kreatinin bei 86 Fällen

Lineare Regressionen liessen sich auch beim Vergleich der Phenol-Konzentrationen mit dem Serumgehalt an Harnsäure und anorganischem Phosphat bei erniedrigter Fallzahl ermitteln.



K VI : Regression: Phenol – Harnstoff bei 86 Fällen

c) Phenol-Harnsäure-Korrelation (siehe K VII)

$n = 37$

$\bar{y} = 7,2$ mg % ($\bar{x} = 3,9$ mg %)

$b = 0,73$

$sy_i = \pm 2,09$ (= 20,9 mm)

$x_1 = 4,2$; $x_2 = 5,0$; $y_1 = 7,42$; $y_2 = 0,83$; $r = 0,63$;

$r^2 = 0,397$; $s_r = 0,13$

$Q = 4,8$; $p < 0,001$

ImMittel entspricht ein zweieinhalbfacher Phenolkörperanstieg einer 1,8-fachen Harnsäureerhöhung. Die relativ geringe Streubreite von $\pm 2,09$ und die hohe Signifikanz von p lassen trotz der geringeren Fallzahl eine positive statistische Aussage zu. Die Regressionsgerade verläuft mit einer Steigung von 38° nicht durch den Nullpunkt.

d) Korrelation: Phenol-anorganisches Phosphat (s. K VIII)

$N = 58$

$\bar{y} = 7,8$ mg % ($\bar{x} = 3,8$ mg %)

$b = 1,74$

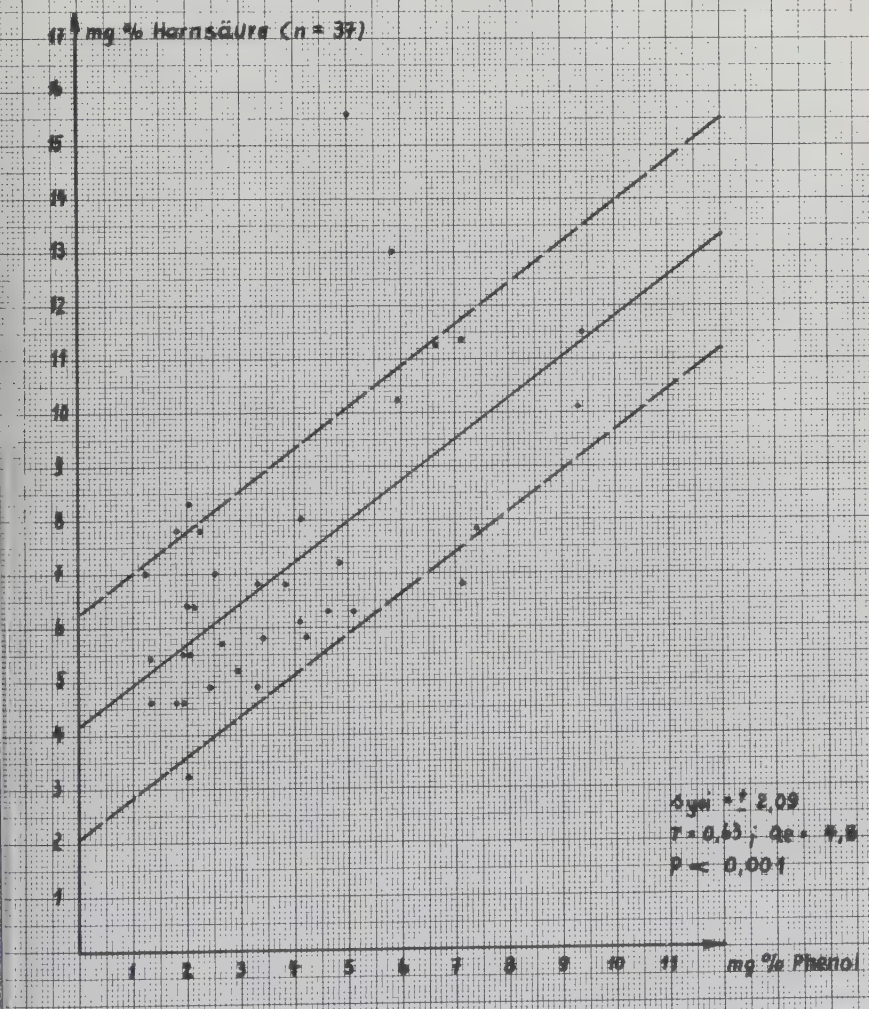
$sy_i = \pm 1,96$ (= 19,6 mm)

$x_1 = 2$; $x_2 = 5$; $y_1 = 4,7$; $y_2 = 9,9$; $r = 1,1$; $r^2 = 1,21$;

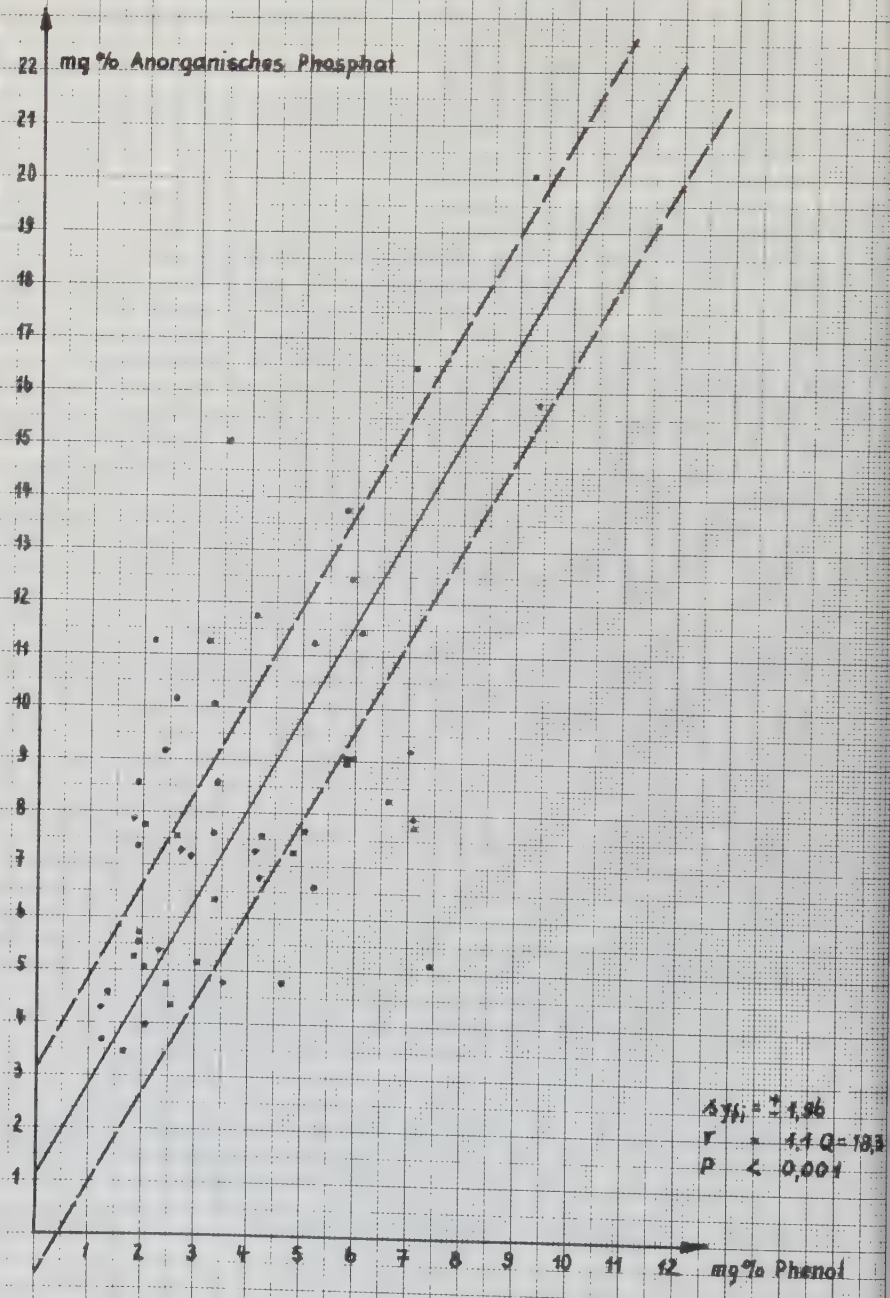
$s_r = 0,06$

$Q = 18,3$; $p < 0,001$

Im Mittel entspricht ein zweieinhalbfacher Phenolkörperanstieg einer mehr als zweifachen Zunahme an anorganischem Phosphat. Die Regressionsgerade verläuft mit einer Steigung von 60° nicht durch den Nullpunkt.



K VII : Regression: Harnsäure – Phenol bei 37 Fällen



K VIII : Regression : anorg. Phosphat – Phenol bei 58 Fällen

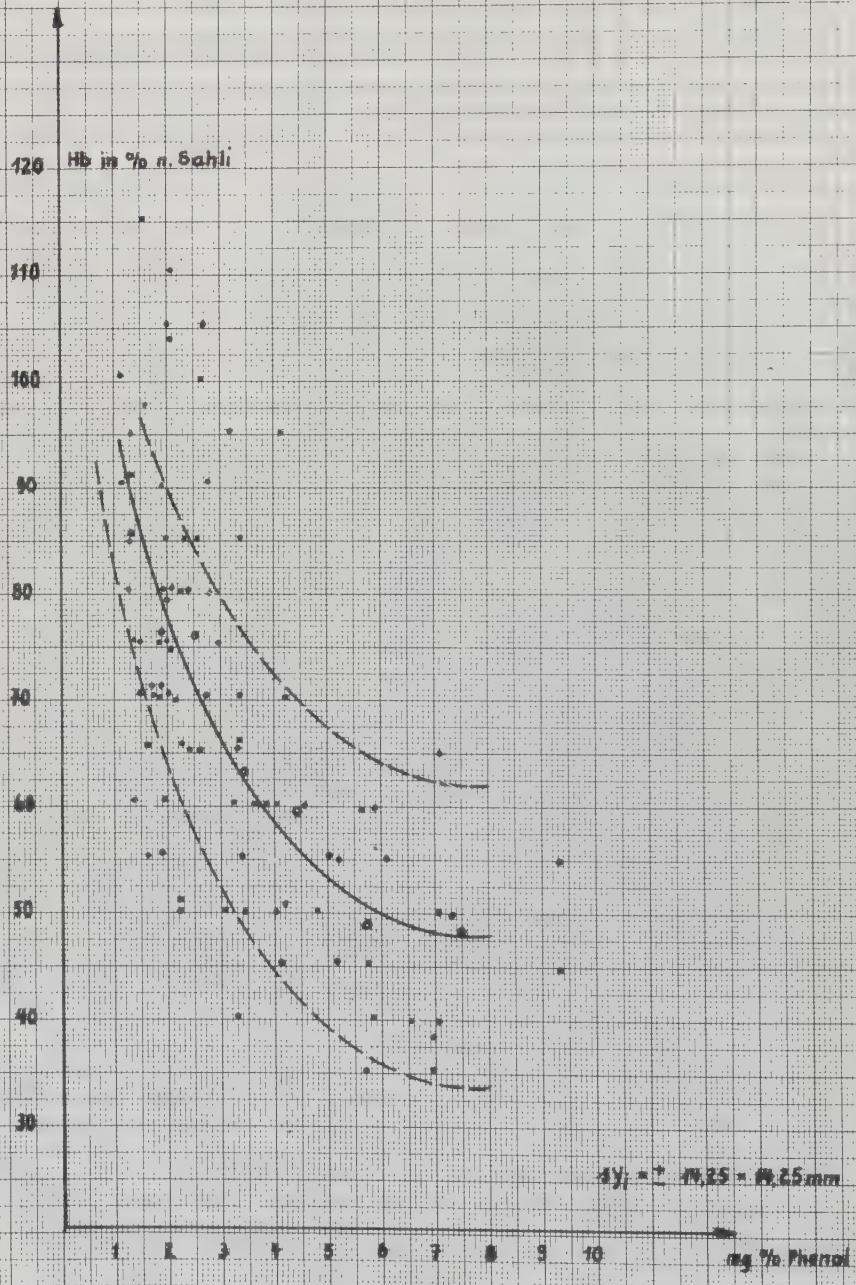
e) Das Verhalten des Haemoglobins (siehe K IX)

Nach Berechnung der Regression und Darstellung der Regressionsgleichung war zu ersehen, dass in diesem Falle keine lineare Regression vorliegen konnte. Auch die Punktverteilung auf einem Schaubild wies keine lineare Korrelation nach Einzeichnung der Korrelationsgeraden auf; es war eher eine hyperbelähnliche Anordnung zu vermuten. Aus diesem Grunde wurde die mittlere quadratische Abweichung von Gruppenmittelwertspunkten errechnet, (= errechneter Gruppenmittelwert bis zu einer festgelegten oberen Phenolgrenze G) so, wie das schon bei der Berechnung der Normalverteilung durchgeführt wurde, (s.S. 26). Tabelle VIII zeigt die Anordnung der Gruppenmittelwerte (= G.M.) und ihre Abweichung vom errechneten Gesamtmittelwert $\bar{y}_g$ = 68,8 % Hb nach Sahli.
($\bar{x}$) = Phenolmittelwert).

Tabelle VIII

n	G in mg %	G.M.$\bar{x}$ in mg %	G.M.$\bar{y}$ in mg %	Abweichg.z von $\bar{y}_g$	z^2
12	1,5	1,31	85,42	20	400
22	2,0	1,90	76,37	11	121
15	3,0	2,50	76,33	11	121
12	4,0	3,40	63,00	2	4
9	5,0	4,40	59,50	5	25
7	6,0	5,70	48,60	16	256
9	9,4	7,50	48,44	17	289
86	-	$\bar{x}$= 3,26	$\bar{y}_g$ 68,81	-	-

Die mittlere quadratische Abweichung der Gruppenmittelwerte liess sich, entsprechend der Streubreite, aus der auf S. 26 angegebenen Formel errechnen. $sy_i = \pm 14{,}25$ (= 14,25 mm).



K IX : Regression: Gesamtphenolgehalt : Haemoglobin bei 66 Fällen

Die aus den Gruppenmittelwerten gezeichnete Kurve K IX lässt einen asymptotischen Verlauf erkennen. Tabelle VIII zeigt bei einer über 2-fachen Phenolkörpererhöhung bereits ein Hb von nur 63 %, bei einem dreieinhalbfachen Anstieg liegen die Hb-Werte unter 50 %, im Mittel bei 48,6 %; bei noch höherer Phenolkörperkonzentrierung sinkt das Hb nur noch unwesentlich ab.

Normale und nur wenig erhöhte Phenolwerte hielten den Blutfarbstoffgehalt zwischen 76 und 85 % annähernd konstant. Dieses Verhalten entspricht auch der Beobachtung, dass erst bei Harnstoffwerten von über 200 mg % die Erythrozytenzahl absinkt.

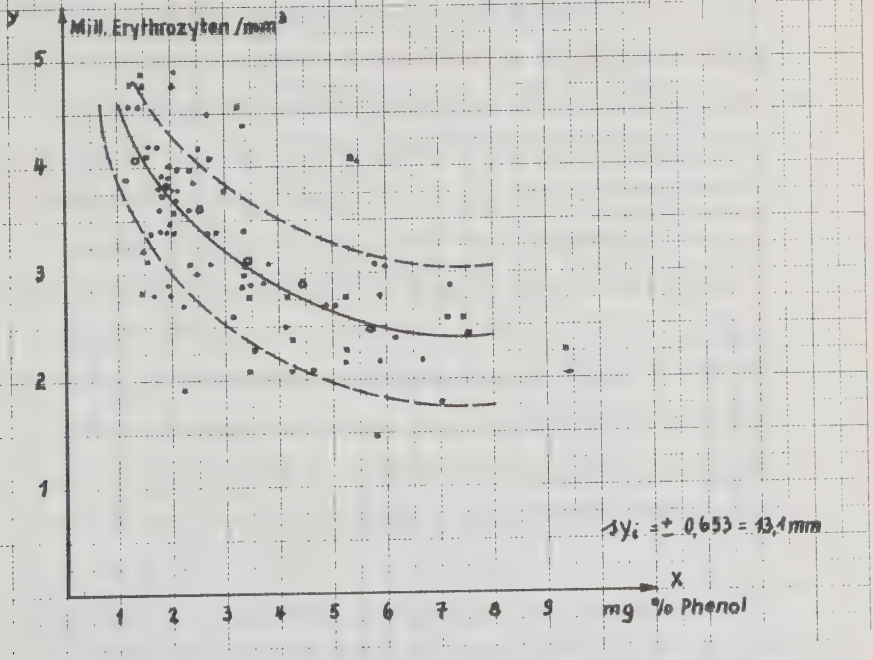
f) Das Verhalten der Erythrozytenzahl (s. K X)

Wie bei der Hb-Berechnung, konnte auch hier keine lineare Regression ermittelt werden; die Ery-Zahl liegt mit dem Hb-Gehalt etwa konform. Nach der statistischen Auswertung der Gruppenmittelwertsabweichung wurde im Vergleich zu e) eine noch auffälligere Korrelation zum Phenolgehalt gefunden. Die Tabelle IX demonstriert die Anordnung der Gruppenmittelwerte als Pendant zu Tabelle VIII.

Die mittlere quadratische Abweichung der Gruppenmittelwerte: $sy_i = \pm 0{,}653$ = (13,1 mm) (s.S. 26).

Tabelle IX

n	G in mg %	G.M.$\bar{x}$ in mg %	G.M.$\bar{y}$ in mg %	Abweichg. z von $\bar{y}_g$	z^2
12	1,5	1,31	4,1	0,9	0,81
22	2,0	1,9	3,8	0,6	0,36
15	3,0	2,5	3,6	0,4	0,16
12	4,0	3,4	3,1	0,1	0,01
9	5,0	4,4	2,9	0,3	0,09
7	6,0	5,7	2,5	0,7	0,49
9	9,4	7,5	2,4	0,8	0,64
86	-	$\bar{x}$= 3,26	$\bar{y}_g$= 3,36	-	-



K X : Regression : Gesamtphenolgehalt - Erythrozytenzahl bei 86 Fällen

Abweichend vom Hb-Verhalten folgt dem stufenweisen Phenolanstieg eine kontinuierlichere Abnahme der Ery-Zahl. Bei Phenolwerten bis zu 2 mg % werden noch um 4 Mill.Ery/mm^3 gezählt. Eine Verdoppelung des Phenol-Normalwertes von 1,64 mg % entspricht einem Ery-Schwund von 20 % auf 3,2 Mill./mm^3. Bei Phenol-Konzentrationen über 5 mg % sinken die Ery-Werte um 40 % auf 2,5 Mill./mm^3. Auf diesem Wert bleiben im Mittel dann die Ery-Zahlen, selbst bei hohen Phenol-Konzentrationen. Somit erscheint die Erythrozytenkurve flacher, als die des Hb's. Die stärksten Änderungen findet man im Bereich zwischen 2 und 3,5 mg % Phenol.

D) Diskussion der Untersuchungen

I. Zur Methode

Die nach B e r n h a r t und S c h n e i d e r (2) angewandte Bestimmungsmethode wurde geringfügig modifiziert. Ausserdem war Folgendes zu beachten.

a) Eine in der Originalarbeit nicht angegebene Eichkurve musste, unter besonderer Berücksichtigung der Eigenfärbung des Tyrosinkomplexes, erstellt werden.

b) Das Oxalat-Vollblutverhältnis war erst mit 1 : 10 als optimal zu betrachten. B e r n h a r t setzte dem Blut trockenes Oxalat zu. (Liquemin-Blut konnte wegen der unkontrollierbaren stärkeren Eigenextinktion nicht verwendet werden. Wahrscheinlich ist sogar eine Mitreaktion des Heparins anzunehmen).

c) Die unterschiedliche Sedimentation der Eiweisskörper führte anfangs häufig zu Messfehlern. Deshalb waren erst Kontrollmessungen nach scharfer Zentrifugation und wieder nach der Kochprozedur nötig, um eine einwandfreie Transparenz des Kuvetteninhalts zu garantieren.

d) Die Extinktion erreichte nach 15 Min. den Höchstwert (s.K. I).

e) Der Tyrosinkomplex verursachte eine höhere Eigenextinktion, als einwertige Phenole, wie Untersuchungen mit p- und o-Kresol sowie Phenol zeigten. Dieser Faktor musste bei der Eichkurve berücksichtigt werden. (s.S. 20).

f) Differenzen zwischen Nüchternblut und postprandialem Blut bis zu 30 % führten zu ausschliesslicher Verwendung von venösem Nüchternblut.

g) Die Mengenverhältnisse der Reagentien mussten aus labortechnischen Gründen auf die Hälfte reduziert werden.

h) Das Aufbewahren von Oxalatblut im Eisschrank bis zu 8 Tagen hatte keine wesentlichen quantitativen Veränderungen zur Folge.

i) Durch die Kochprozedur wurde, bei Verwendung von schmalen 20 cm^3 graduierten Reagenzgläsern, nur eine Volumeneinbuße von 2 % gefunden. (Der Originalautor weist auf grössere Volumenverluste hin).

Die nach R o e n (35) als Methode der Wahl bezeichnete, oben genannte, Bestimmung phenolischer Substanzen geniesst den Vorzug, im Gegensatz zur Xanthoproteinreaktion, nur oxydierte aromatische Verbindungen zu erfassen und, bei einer Fehlerbreite von nur 3 % (in der vorliegenden Arbeit 4,45 %), ein spezifisches und exaktes Ergebnis zu liefern. - Dass tatsächlich phenolische Gruppen registriert werden, zeigen die auf Seite 23 und Tabelle IV dargestellten Untersuchungen zur Wiedergewinnung zugesetzter 1-wertiger (= freier) Phenole. Diese lösten sich, als Substanzen organischer Natur, sehr gut im Äther und konnten zu 95 % im alkalischen Extrakt als Natriumphenolate wiedergefunden werden. - Bei Phenolkonzentrationen unter 1 mg % waren jedoch die Ablesungen unzuverlässig. Da anzunehmen ist, dass die Konzentrationen an sogenannten freien Phenolen auch bei Urämien unter diesem Limit liegen (3), war auch die Erfassung der freien Phenole mit dieser Methode ungenau. Aus diesem Grunde wurde später auf die

Darstellung freier Phenole verzichtet. In der Tat stand die Frage nach den ätherlöslichen Phenolen immer im Mittelpunkt der Diskussion, jedoch wurden die unterschiedlichsten Ergebnisse erzielt. Nach der tabellarischen Übersicht von Deichmann (9) fanden z.B. Hensel, Pelkan, Becher, Barac, und Nassi keine freien Phenole; andere, wie Haas, Marcolongo (28), Parenti (32) und Castex nur Spuren, dagegen Folin und Denis (14) 30 bis 90 %, Baufi 80 %, Tokuyana 60 %, Rakestraw 70 % ätherlösliche Phenole. Deichmann selbst fand in der Hälfte der Fälle keine ätherlöslichen Fraktionen. Obwohl ältere Autoren darauf hinweisen, dass der Anstieg der freien Phenole bei Urämien besonders auffällig sein müsste, hat Becher, selbst bei schwerster Niereninsuffizienz, nur ganz wenig freies Phenol (p-Kresol) gefunden. Dickens (11) erhielt eine ungleich höhere Relation bei den Gesamtphenolen. Gaston und Williams (25) stellten fest, dass 90 % des an Tiere verfütterten Phenols gekoppelt und 10 %, zu höheren Phenolen oxydiert, wieder ausgeschieden werden.- Auch die Autoren, die nach vorliegender oder anderen neuen Methoden, ~~die nach~~ gearbeitet haben, zeigten keine differenzierte Aufstellung freier und gekoppelter Phenole auf. (49, 31, 35, 18, 41, 19).

Es ist anzunehmen, dass der Körper, bei intakter Leberfunktion, immer genügend Kopplersubstanzen zur Verfügung stellt, um eine bessere Ausscheidung (= "Entgiftung") zu ermöglichen. So fand man bei, mit starker Knochenmarksaplasie einhergehenden, Benzolvergiftungen eine

enorme Zunahme der konjugierten H_2SO_4 (26, 30, 20). Nach L e u t h a r d t (26) werden die Abbauprodukte des Aminosäurestoffwechsels, zu denen die Phenole auch gehören, nicht entgiftet, sondern durch chemische Umwandlung, besonders in der Leber (durch Paarung mit H_2SO_4 oder Glukuronsäure, als Ester und Äther, oder durch Konjugation an Glykokoll und Acetyl- sowie Methylradikale), in bessere Löslichkeitsstufen gebracht, gleichgültig, ob damit eine Veränderung der Toxizität verbunden ist. Nach D e M e i o (10) tritt erst das Glucuronat als Koppler ein, wenn das Sulphat verbraucht ist. - Bei einer Ausscheidungsinsuffizienz der Niere fallen diese chemisch umgewandelten Phenolkörper vermehrt an und haben somit, wahrscheinlich trotz Koppelung, toxischen Charakter, weil sie in zu hoher Dosis vorliegen und damit bestimmte Schranken (z.B. die Blutliquorschranke) eher durchbrechen können.

B e c h e r (4) wies schon 1932 darauf hin, dass bei der Urämie die Blutliquorschranke für aromatische Körper durchlässiger würde, besonders, wenn die Harnstoffkonzentration als mögliche Bahnungskomponente gestiegen war. Es scheint gerechtfertigt zu sein, sich auf die Erfassung des Gesamtphenolgehaltes zu beschränken.

II. Ergebnisse

Die Resultate der vorliegenden Arbeit zeigen eine weitgehende Übereinstimmung mit den nach gleicher Methode erzielten Ergebnissen anderer Autoren. Während R o e n (35) beim gesunden Menschen 1 - 2 mg %, B e r n h a r t (42) 1 - 1,8 mg %, bei schweren Leberschäden bis zu 15 mg %, N e s b i t (31) eine obere Grenze von 2 mg % und W a l l a c e (49) bei gesunden Hunden einen Mittelwert von 1,5 mg % Gesamtphenol fand, ergaben die vorliegenden Untersuchungen einen Mittelwert phenolischer Substanzen von 1,64 mg %, bei Nierenkranken Werte bis 9,4 mg %. - Nach anderen Methoden wurden unterschiedlichere Ergebnisse erzielt. Dabei fanden R a k e s t r a w (34) 1,9 - 3,2, H a a s (20) o,8, B e c h e r (3) o,7 - o,9, T h e i s (45) 1 - 2, P a r e n t i (32) 0,2, V o l t e r r a (48) 2,6 - 6 und M a r c o l o n g o (28) 0,15 mg % Gesamtphenol im Blut gesunder Menschen.

Wie sind die beobachteten quantitativen Veränderungen im Vergleich zu den Ergebnissen in der Literatur zu beurteilen ?

B e c h e r (4) berichtete 1933 von seinen Beobachtungen, dass z.B. bei der akuten Nephritis unter erhöhten Harnstoff- und Harnsäurewerten nie die Xantoproteinreaktion pathologisch ausfiel. Umgekehrt wurde praktisch keine echte Urämie ohne einen positiven Nachweis aromatischer Körper gefunden. Zeichen echter Urämie fehlten häufig sogar bei Harnstoffwerten über 300 mg %, wenn nicht auch gleichzeitig die aromatischen Körper, parallel mit der Indikanreaktion, vermehrt waren. Kein anderer Stoff lief nach B e c h e r s Meinung so parallel mit der Progredienz

urämischer Symptome wie die phenolischen Substanzen. Eben solche Ergebnisse fanden M a r c o l o n g o (28) und D i c k e n s (11), der bei 21 von 23 Urämien eine deutliche Korrelation der Phenolhöhe im Blut zur urämischen Symptomatik nachweisen konnte. Kein Patient erholte sich, wenn der Phenolspiegel 3,9 mg % überschritten hatte. M a s o n (27) und F i s h b e r g (12) untersuchten besonders die fragliche Abhängigkeit cerebraler Symptome vom Phenolgehalt. Dabei wurde die komatöse Urämiekomponente durch erhöhten Liquorphenolgehalt erklärt.

R o e n (35) und N e s b i t (31), welche nach der vorliegenden Methode arbeiteten, fanden die Phenolkörper im jeden Fall von Urämie erhöht. Bei geringer Rest-N-Erhöhung ohne urämische Erscheinungen war die Konzentration aromatischer Körper normal. Allerdings sei keine direkte proportionale Beziehung zur Schwere der Urämie einerseits und zur Höhe des Harnstoffspiegels andererseits nachzuweisen. Trotzdem seien die Phenole neben der Rest-N-Bestimmung ein wesentliches Indiz für die Progression einer Niereninsuffizienz. R o e n (35) fand z.B. auch, dass bei akutem Nierenversagen, wie Schock, Dehydration, Crush-Syndrom oder beim stauungsbedingtem Herzversagen, bei z.T. beträchtlicher Azotämie, keine Phenolerhöhung zustande kam.

Nur wenn ~~eine~~ echte urämische Erscheinungen im Laufe einer chronischen Nierenerkrankung auftraten, stiegen die aromatischen Körper an. Konnte man die urämischen Erscheinungen zum Verschwinden bringen, (z.B. durch extrakorporale Dialyse oder streng eiweißarme Ernährung) so fielen auch die Phenole ab. R o e n stellt abschliessend fest, dass

es keine Urämie ohne Phenolerhöhung gibt. Auch W a l l a c e (49) sah bei nephrektomierten Hunden den Exitus im Mittel nach 100 Stunden, bei Phenolerhöhungen von 1,78 bis 6,6 mg %. Die cerebralen Symptome entsprechen jedoch nicht immer den Labordaten. Dass die aromatischen Verbindungen unter anderem zum letalen Ausgang der Niereninsuffizienz führen, bestätigt auch R a a b (33), der im Blut und Herzmuskel von Urämikern Katechol- und Phenolkörper fand, die, als Testsubstanzen, wie auch als Serumbestandteile, einen toxischen Effekt auf isolierte Frosch- und Kaninchenherzen ausübten. Nach Meinung Raab's scheinen diese Verbindungen an jenem Mechanismus grossen Anteil zu haben, der zu Herzversagen und cerebralem Tod unter der Urämie führt.

Die Ergebnisse vorliegender Arbeit bestätigten im allgemeinen die Beobachtungen B e c h e r s (4), M a r c o l o n g o s (28) und D i c k e n s' (11). - So wurden bei 86 Bestimmungen verwertbare Korrelationen zur Kreatinin- und Harnstoffkonzentration gefunden, wobei die Streubreite bei den Harnstoffwerten günstiger ausfiel. Das Verhalten des Harnstoffes schien, im Vergleich zum Kreatinin, neben der engeren Streubreite, auch eine deutlichere Relation zum Phenol aufzuweisen. So lagen bei Harnstoffwerten über 200 mg % 98 % bei über 2 mg %, 87 % bei über 3 mg % und 74 % bei über 4 mg % Phenol. Entgegen der Ansicht von R o e n (35) wäre also hier doch eine lineare Regression der Phenolkonzentration zum Harnstoff anzunehmen. Das Kreatinin-Verhalten lieferte nicht so einwandfreie Ergebnisse. So wurden noch normale Phenolwerte bei Kreatinin-Konzentrationen von über 4 mg % gefunden. Ähnlich, wie der

Harnstoff, verhielten sich die Harnsäurewerte, die, wie das anorganische Phosphat, eine ebenfalls lineare Regression zum Phenolgehalt aufwiesen. Bei Phosphatwerten von über 4 mg % lagen die Phenolwerte ausnahmslos über 1,8 mg %.

Auch die Verlaufsuntersuchungen zeigten bei den meisten Fällen einen deutlichen Phenolanstieg, sobald die Harnstoff-Konzentration die 200 mg % - Grenze überschritten hatte. Man kann, wie R o e n (35) berichtet, bei einem einzelnen Fall von Niereninsuffizienz nicht aus der Phenolhöhe auf die Schwere der Urämie schliessen, was hohe Kreatinin-Werte eher zulassen würden. Wie aus den Zeichnungen (K V und K VI) zu ersehen ist, liegen demnach auch einige Werte deutlich ausserhalb der Streubreite.

Die Gesamtzahl der Fälle wiesen jedoch bei den vier untersuchten Retentionsprodukten lineare Korrelationen mit einer hohen Signifikanz von $p < 0{,}001$ zum Phenolgehalt auf.

Das untersuchte Verhalten des roten Blutbildes unter erhöhten Phenolwerten konnte nicht in einer linearen Relation erfasst werden, jedoch ergab die Bestimmung der quadratischen Abweichungen der Schwerpunktswerte einen charakteristischen Kurvenverlauf. B e c h e r fand im anämischen Stadium der Urämie immer eine positive Xanthoprotein-Reaktion (3). V o l l h a r d (47) vermisste in keinem Fall von chronischer Nephritis des dritten Stadiums eine Anämie von toxischem Charakter, er wies dabei auf einen möglichen Zusammenhang mit der Anhäufung phenolischer Substanzen hin.- Diese Befunde scheinen in den vorliegenden Ergebnissen eine Bestätigung zu erfahren.

Wenn es auch problematisch ist, allein aus den Erythrozytenzahlen und dem Hb-Gehalt, ohne gleichzeitige Blutmengen-, Haematokrit-, Bluteiweiss- und Knochenmarksuntersuchungen eine Aussage über den Zusammenhang zwischen Phenolkonzentrierung und Abnahme des peripheren roten Blutbildes zu treffen, so zeigen doch die in K IX und K X aufgezeichneten Ergebnisse eine auffällige Korrelation. - Bei Verdoppelung des normalen Phenolgehaltes von 1,64 mg % liegen die Hb-Werte bei 63 % nach Sahli, die Ery-Werte bei 3,2 Mill./mm^3. Bei Phenolkonzentrationen von über 5 mg % sinkt das Hb auf Werte unter 50 %, die Ery-Zahl um 40 % des Ausgangswertes auf 2,5 Mill./mm^3. Interessant ist der asymptotische Kurvenverlauf beider Korrelationen; bei Phenolwerten über 6 mg % war praktisch keine Abnahmetendenz von Hb- und Ery-Werten mehr zu finden.

E.) Zusammenfassung der Ergebnisse

An Hand des Krankengutes der Med. Univ. Klinik Marburg/L. wurde bei gesunden- und nierenkranken Personen versucht, Beziehungen zwischen den Retentionsprodukten: Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure und anorganischem Phosphat zur Konzentration phenolischer Substanzen im Blut aufzustellen. - Ferner wurde untersucht, ob eine Veränderung des roten Blutbildes unter der Anhäufung aromatischer Körper zustandekommt.

Als Methode diente ein von B e r n h a r d und S c h n e i d e r (42) angegebener, labortechnisch modifizierter Phenolkörpernachweis, der im Prinzip der M i l l o n ' schen Reaktion entspricht. Die Methode, bei der die OH-Gruppen an aromatische Ringe nitriert werden, halten R o e n (35) und S c h n e i d e r (42) für hoch spezifisch. - Ausserdem wurde durch Erweiterung der Methode eine Möglichkeit zur Erfassung ätherlöslicher Phenole angegeben. Dabei konnten quantitativ bekannte zugesetzte Phenole bis zu 1 mg % zu 95 % wieder gewonnen werden.

Die Auswahl des Krankengutes richtete sich nach dem Grad des urämischen Erscheinungsbildes bzw. nach der Höhe der Retentionen, unabhängig von der Ätiologie des Leidens. Deshalb wurde die Gesamtfallzahl von 86 pathologischen Fällen mit dem Phenolgehalt in Relation gesetzt. Bei einer aus Doppelbestimmungen errechneten Fehlerbreite von 4,45 % wurde an 22 nierengesunden Vergleichspersonen mit Hilfe einer Eichkurve ein arithmetischer Durchschnittswert von 1,64 mg % bei einer mittleren quadratischen Abweichung von $sx_i = \pm 0{,}2$ gefunden. - Der arithmetische

Mittelwert der Gesamtfallzahl b.Nierenkranken entsprach mit 3,54 mg % etwa einer Verdoppelung d. Normalwertes.

Die statistische Auswertung der Korrelationen ergab eine Signifikanz von p = 0,001 für die 4 untersuchten Retentionsprodukte, wobei die Harnstoffwerte bei einer Streuung v. $\pm$ 2,01 mg % mit der Phenolkörper-Anreicherung am meisten konform gingen. So lagen bei Harnstoffwerten von über 200 mg % 98 % der Fälle bei über 2 mg %, und 74 % der Fälle bei über 4 mg % Phenol. Ähnlich war, bei geringerer Fallzahl, die Auswertung der Harnsäure-Phenol-Regression.- Die Progredienz des Phosphatstaues wurde besonders bei Verlaufsbeobachtungen unter dem Phenolanstieg deutlich. Die Kreatininwerte zeigten trotz linearer Regression bei einer Streuung von sy_i = 2,94 eine schwächere Korrelation.

Das Verhalten des roten Blutbildes bei verschiedenen Phenolkonzentrationen ergab eine hyperbelähnliche Korrelation zum Hb und zur Erythrozytenzahl. Bei Verdoppelung des Normalphenolgehaltes lagen die Hb-Werte bei 63 %, die Erythrozytenwerte bei 3,2 Mill./mm^3, bei Konzentrationen von über 5 mg % wurden für das Hb im Durchschnitt Werte unter 50 %, für die Ery-Zahl Werte um 2,5 Mill./mm^3 gefunden. Im übrigen zeigten Verlaufsbeobachtungen in den meisten Fällen einen Phenolanstieg, wenn auch die harnpflichtigen Stoffe aszendiert waren. Bei Harnstoffwerten von über 200 mg = zeigten auch die Phenole jedes Mal ansteigende Tendenzen. Ebenfalls war der Abfall der Erythrozytenzahl, nicht so sehr der des Hb-Gehaltes, unter diesen Bedingungen, gerade bei Verlaufsbeobachtungen, trotz zwischenzeitlicher Transfusionen, im Verhältnis zum Phenolanstieg charakteristisch.

F) Tabellen und Übersichten

Zugesetzte Mengen in mg %	Blutrepräsentation in mg %	Extinktionswerte nach Abzug der Blindwerte und Umrechnung in mg %				prozentualer Wiedergewinn in alaklischem Extrakt	Fehlerwert in %
		saurer Extrakt (a)	in mg %	alkalischer Extrakt (b)	in mg %		
1 mg% Phenol	12,2 mg%	0,001	0,04	0,0465	2,1	95,5 %	4,5 %
2 mg% "	4,4 mg%	0,007	0,31	0,097	4,4	100,0 %	0 %
1 mg% p-Kresol	2,2 mg%	0,006	0,27	0,043	1,95	90,0 %	10 %
2 mg% "	4,4 mg%	0,000	0,0	0,088	4,0	91,0 %	9 %
1 mg% o-Kresol	2,2 mg%	0,002	0,09	0,051	2,29	104,1 %	4,1 %
2 mg% "	4,4 mg%	0,004	0,18	0,095	4,3	98,0 %	2 %

Obige Tabelle IV zeigt bei einer Fehlerbreite von etwa 5 % deutlich einen fast vollständigen Übergang 1-wertiger Phenole in die mit Äther ausgeschüttelte alkalische Phase.

TAB. IV

TAB. V : Gesamtphenolgehalt bei Nierengesunden

Lfd. Nr.	Name und Geschlecht	Alter in Jahren	Kr.Blatt-register	Krankheit	Phenol-Gehalt	Andere Labordaten Kr = Kreatinin H = Harnstoff	Freies ätherlösl. Phenol
1	G. Br. M	26	-	-	1,3 mg%	-	0,00
2	E. Kl. M	25	-	-	1,6 "	-	0,00
3	P. Kn. M	23	-	-	1,6 "	-	-
4	P. En. M	24	-	-	1,9 "	-	0,12
5	F. Wo. M	25	-	-	1,3 "	-	0,0
6	H. He. M	24	-	-	1,8 "	-	0,11
7	M. Se. F	27	-	-	2,0 "	-	-
8	H. Sch.M	26	-	-	1,8 "	-	-
9	H. Boe.M	25	-	-	1,6 "	-	-
10	W. He. M	23	-	-	1,6 "	-	
11	R. Oe. M	23	-	-	1,3 "	-	
12	J. Br. M	27	-	-	1,8 "	-	
13	G. Da. M	33	-	-	1,7 "	-	
14	E. Le. F	42	-	rekonvaleszent. Typhus abd.	1,7 "	-	
15	H. We. F	39	-	Vegetat. Dystonie (amb.)	2,0 "	-	
16	B. Pr. M	50	3273/61	Lungen-tbc	1,6 "	Normales Blutbild Kr 1,0 mg %	
17	E. Ni. F	27	3092/61	Polycythämia vera	1,2 "	H 28,0 " Kr 1,0 "	
18	H. Ho. M	22	2267/62	iuv. Diabetes	1,6 "	H 37,0 " Kr 1,3 "	
19	O. Di. M	41	166p/61	Diabetes mellitus	1,6 "	H 50,0 " Kr 0,8 "	
20	H. Mo. M	31	2954/62	Asthma bronch.	2,0 "	Kr 0,7 "	
21	K. Sch.M	27	2962/62	Hyperac. Gastritis	1,3 "	Kr 0,7 "	
22	W. Ha. M	44	-	Morb. Boeck	1,7 "	-	
	$\bar{x}$ Mittelwert	→			1,64 mg%		

Tabelle VI Gesamtphenolgehalt bei chronischer Py.n.

Lfd. Nr.	Name und Geschlecht	Alter i.Jahren	Kr.-Blatt Register	Gesamtphenolgehalt in mg%	Kreat. in mg%	Harnstoff in mg%	Harnsäure in mg%	anorg. Phosphat in mg%	Hb in %	Mill. Ery./mm^3	Bemerkungen
23	J.Sw. M	76	2707/61	1,6	1,8	72	-	-	95	4,2	Diab. mell. Prostata-hypertrophie
24a	I.Mü. F	54	1300/62	3,5	5,9	105	-	4,7	50	2,3	Phenazetinniere, renale tubuläre Insuff.
24b	" " "	"	"	4,6	6,0	165	6,3	4,7	60	2,1	- " -
24c	" " "	"	"	7,0	8,2	317	-	9,1	36	1,8	- " -
25	H.La. M	20	4640/61	1,9	3,5	155	5,5	5,6	80	3,9	
26	H.Ki. M	66	3115/61	5,9	16,8	630	-	12,4	60	3,1	Prostatahypertrophie
27	H.Dü. M	61	845/61	2,0	3,8	179	8,3	3,9	70	3,7	
28a	E.Di. F	49	872/62	1,4	5,6	140	-	-	75	3,2	Mitralvitium
28b	" " "	"	"	2,0	6,3	152	3,2	5,0	70	3,4	- " -
29	R.Tr. M	52	196/62	7,4	17,0	665	7,8	5,1	50	2,6	Lues latens Prostatahypertrophie
30	M.Lu. F	64	1584/62	1,4	2,1	56	-	-	70	3,4	Myocardschaden
31a	H.Na. M	22	621/62	3,8	8,6	340	6,8	7,8	60	3,1	
31b	" " "	"	"	4,1	10,2	520	8,0	11,7	50	2,5	
32a	J.Ha. M	75	1952/61	3,3	4,3	162	-	-	70	3,0	Diab. mell.
32b	" " "	"	"	2,2	5,0	200	-	-	50	2,7	-"-
33a	G.Th. F	74	862/62	1,9	2,6	136	-	5,5	55	2,9	
33b	" " "	"	"	5,0	9,2	327	15,6	7,6	55	2,7	
34	C.Ta. M	63	1501/62	6,6	15,6	368	11,3	8,2	40	2,2	
35	M.Ca. F	66	2119/61	1,7	1,4	77	-	-	70	3,8	Myodegeneratio cordis
36	H.Ec. M	68	4271/62	3,3	4,9	390	-	-	85	4,4	Diab. mell.
37	W.He. M	56	3827/62	5,2	12,3	400	-	11,2	47	2,8	
38	G.Ro. M	38	2938/62	1,1	0,9	50	-	-	100	3,9	
39	E.Ir. F	41	2910/62	2,0	0,9	34	-	-	110	5,1	Mitralvitium
40	G.Vö. M	65	2899/62	9,3	17,5	553	10,1	20,0	55	2,3	Gelenkrheuma
41	K.Ja. M	33	3248/62	1,3	1,0	43	-	-	80	5,1	
42	F.Kr. F	72	235/63	2,8	3,6	96	-	-	80	3,9	

TAB. VII Gesamtphenolgehalt bei chron. Glomerulonephritis

Lfd. Nr.	Name und Geschlecht	Alter i.Jahren	Kr.-Blatt Register	Gesamtphenolgehalt in mg%	Kreat. in mg%	Harnstoff in mg%	Harnsäure in mg%	anorg. Phosphat in mg%	Hb in %	Mill. Ery./mm^3	Bemerkungen
43	H. Be. M.	26	1144/62	1,2	1,6	38	-	3,6	90	3,1	
44	H. Tr. F	48	622/62	1,8	2,4	58	4,6	-	75	3,4	
45a	D. Gu. F	17	1152/62	4,2	5,3	120	5,8	6,7	50	2,4	
45b	" " "	"	"	5,8	7,6	130	6,5	8,9	60	3,1	
45c	" " "	"	"	5,9	14,3	360	10,2	9,0	40	2,2	
46	G. Ta. M	25	1427/61	3,3	10,4	142	4,9	7,5	65	2,9	
47	D. Si. F	22	2078/61	2,6	4,4	120	-	-	65	3,1	L.E.-Verdacht
48	F. Rö. M	37	1444/61	9,4	18,0	497	11,5	15,7	45	2,1	
49a	K. Ke. M	47	2312/61	4,1	8,7	200	6,1	7,2	60	2,8	
49b	" " "	"	"	6,1	10,7	260	-	11,4	55	2,4	
50	K. He. F	58	397/62	1,9	2,2	65	4,6	8,5	60	3,4	subakute Form
51a	B. Gr. M	25	3992/62	1,2	4,7	92	7,0	4,2	90	4,8	
51b	" " "	"	"	2,0	4,8	73	-	4,5	80	3,8	
51c	" " "	26	"	7,1	14,9	305	6,8	7,7	40	2,4	
52	H. Ge. M	25	209/61	5,2	14,2	322	6,3	6,5	55	2,2	
53a	H. Al. M	61	1610/61	1,6	2,2	65	-	-	65	3,4	
53b	" " "	"	"	2,3	2,4	73	-	-	85	4,0	
54a	w.Re. M	49	669/61	3,1	10,7	162	-	11,2	50	2,6	
54b	" " "	"	"	3,4	12,4	183	-	-	40	2,1	

Fortsetzung von Tabelle VII

Lfd. Nr.	Name und Geschlecht	Alter i.Jahren	Kr.-Blatt Register	Gesamtphenolgehalt in mg%	Kreat. in mg%	Harnstoff in mg%	Harnsäure in mg%	anorg. Phosphat in mg%	Hb in %	Mill. Ery./mm^3	Bemerkungen
55a	G.Mo. M	42	1811/61	5,8	17,9	420	13,0	13,7	45	2,8	
55b	" " "	"	"	2,2	11,0	182	7,8	11,2	50	1,9	
55c	" " "	"	"	4,2	18,0	390	-	-	45	2,1	
56a	H.M. M	34	752/62	1,9	4,5	195	5,5	7,3	75	3,8	
56b	" " "	"	"	1,7	4,2	148	-	-	70	3,6	
56c	" " "	"	"	1,8	3,7	225	7,8	7,8	70	3,9	
57	J.L. M	44	9/61	3,3	14,5	343	6,8	10,0	60	3,4	
58	G.S. M	52	3834/60	3,4	6,8	186	5,1	8,5	55	2,8	
59	J.B. M	36	3224/61	2,0	6,8	150	6,4	5,1	105	4,8	
60	E.L. F	19	3331/62	5,8	12,8	293	-	9,0	35	1,5	
61	M.P. F	39	775/62	7,1	17,4	460	-	7,8	50	2,6	
62	W.I. M	70	3517/62	2,5	3,8	93	7,0	4,3	85	4,2	
63	K.Ki. M	54	2991/62	1,7	1,5	85	-	-	55	4,2	Lungenemphysem
64	W.Se. M	51	877/62	2,4	4,6	123	-	9,1	65	3,0	
65	R.Ku. M	55	1018/62	2,4	3,5	86	4,9	4,7	80	3,9	
66	K.Ge. M	50	-/62	2,9	6,7	206	5,2	7,1	75	3,8	
67	G.Gä. M	40	1732/61	4,8	15,0	624	7,2	7,2	50	2,7	
68a	W.Rü. M	30	1123p/63	2,3	2,0	57	-	-	65	3,1	Nephrot.Einschlag
68b	" " "	"	"	2,3	3,5	77	-	5,3	80	3,6	
69	L.Al. F	49	-/62	3,3	5,6	151	-	6,3	65	2,9	Phenazetinniere ?

Tabelle VIII: Gesamtphenolgehalt bei verschiedenen Nierenkrankheiten

Lfd. Nr.	Name und Geschlecht	Alter i.Jahren	Kr.-Blatt Register	Gesamtphenolgehalt in mg%	Kreat. in mg%	Harnstoff in mg%	Harnsäure in mg%	anorg. Phosphat in mg%	Hb in %	Mill. Ery./mm^3	Bemerkungen
70	R.Ga. M	38	951/61	3,6	12,5	252	-	15,0	60	2,9	Lungen-Tbc, Nierenamyloidose
71	W.Br. M	50	57/62	1,4	5,9	100	-	-	60	2,8	Nierenamyloidose
72	W.Mö. M	55	1681/62	1,4	2,9	104	-	3,5	85	4,9	Spondylitis-Tbc, Amyloidose
73	H.Ka. M	32	1847/60	7,1	13,0	429	11,4	16,4	65	2,9	Amyloidnephrose bei Lungen-Tbc
74	H.Mu. M	24	1353/61	1,2	1,4	74	-	-	90	4,6	Akute Glom.-nephritis
75	H.Ka. M	16	3336/62	1,3	0,8	37	5,4	4,5	75	4,6	"
76	G.He. M	51	855/61	1,3	1,0	43	4,6	3,3	95	4,8	Nephrot. Syndrom
77	K.Im. F	60	102/62	2,7	8,3	135	-	7,2	90	4,1	Chron.Nephr. mit nephrot.Verl.Form
78	A.Dr. M	49	2062/62	1,5	3,8	86	-	3,8	115	4,1	Maligne Nephrosklerose
79a	K.Am. M	57	3321/61	2,6	4,6	286	-	-	105	4,5	Hepatorenales Syndrom b.Pfortaderthrombose
79b	" " "	"	"	4,1	5,0	342	-	-	95	5,3	
80	J.Sp. M	66	1758/61	1,6	3,0	65	5,7	3,4	55	2,8	Plasmozytom-Niere bei Bronchial-Ca.
81a	J.Ri. M	54	2298/61	2,6	9,3	240	-	7,5	70	3,4	Niereninsuffizienz b.doppelseit.Cystennieren
81b	" " "	"	"	4,2	11,0	352	-	7,5	70	3,5	"
82	E.Po. F	42	3678/61	2,0	2,3	263	6,3	7,7	105	4,9	Niereninsuffizienz b.Leptospirosis grippotyphosa
83	K.Bl. M	67	2902/62	2,0	1,8	60	-	-	75	3,8	Tox.Nierenschaden b. Asortenvitium
84	E.Te. M	68	1480/61	2,6	3,7	77	-	10,1	100	4,9	Akute Anurie
85	J.La. M	57	3675/61	3,2	12,2	277	-	-	95	4,6	Haemoglobinämische Nephrose
86	A.Bo. F	73	402/62	1,9	1,4	43	-	-	90	4,0	Dekomp. Hypertonie
87	H.Kl. F	80	2021/62	2,0	1,6	67	-	-	80	3,6	"
88	E.Ka. F	74	3686/61	1,8	2,5	102	-	5,2	70	3,4	Metastas.Mamma-Ca.

G.) L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1) ARMSTRONG, M.D., SHAW, WALL: The Phenolic Acids of Human Urine: Paper Chromatography of Phenolic Acids. J. biol. chem. (1956) 218: 293

2) BECHER, E.: Zbl. Inn. Med. (1925) 17: 370

3) BECHER, LITZNER, TÄGLICH: Der Phenolgehalt des Blutes unter normalen und pathologischen Verhältnissen: Z. Klin. Med. 104: 182, 195 (1926)

4) BECHER, E.: Pathogenese, Symptomatologie u. Therapie der Urämie: Ergebnisse der gesamten Medizin (1933).

5) BECHER, E.: Nierenkrankheiten, Bd. I u. II Fischer-Verlag, Jena 1947

6) BECHER, E.: Handbuch der Inneren Medizin VIII, (4. Auflage) Springer-Verlag, 1951. (zit. nach)

7) BOCK, H.E. u. F. THEDERING: Über Anämien bei Nierenkrankheiten: Deutsch.Arch.klin.Med. (1952) 199, 130.

8) BRUGSCH, H.: Vergiftungen im Kindesalter: F. Enke-Verlag, Stuttgart, 1956

9) DEICHMANN, W. and LAWRENCE J. SCHAFER: Phenol Studies: Review of the Literature: Am.J.Clin.Path. (1942), 12: 129

10) DE MEIO and THRACE: Conjugation of Phenol by Rat-Liverslices and Homogenates: J.biol.chem. (1952) 195: 175

11) DICKENS, R.: Relations between the Symptoms of Uremia and the Blood Levels of the Phenols: Arch.Int.Med. (1942) 69: 446

12) FISHBERG, A.M.: Hypertension and Nephritis, ed. 4 Philadelphia, Lea a. Felbinger, (1940)

13) FOLIN, DENIS: A Colorimetric Method for the Determination of Phenols and Phenol-Derivates in Urine: J.biol.chem. (1915) 22: 305

14) FOLIN, DENIS: The Relative Excretion of Phenols by the Kidneys and by the intestine: J.biol.chem. (1916) 26: 508

15) FOLIN, O., WU H.: A System of Blood Analysis: J.biol.chem. (1919) 38: 81

16) FREY, W.: Haematogene Nierenerkrankungen: Hb. d. Inn. Med., Bd. VIII, Springer-Verlag, 1951

17) GIBBS, H.D.: J.biol.chem. (1927) 71: 445

18) GOMORI, G.: Determination of Phenol in Biologic Material: J.Lab.Clin.Med. (1949) 34: 275

19) GORBACH, G., KOCH u. DEDIC (Graz): Die mikrophotometrische Bestimmung von Phenol: Mikrochimica Acta (1955) 882

20) HAAS u. SCHLESINGER: Über den quant. Nachweis von freiem Phenol u. Kresol in kl. Blutmengen u. seine prognost. Bedeutg. b. Vergiftungsfällen: Arch.exper. Path u. Pharmakol. (1924) 104: 56

21) HAMBURGER, J.: Electrolyte disturbances in acute uremia (Symposion on Blood Electrolyts) Clin. Chem. (1957) 3: 332-349

22) HEILMEYER, L.: Lehrbuch d. Inneren Medizin, Springer-Verlag, (1955)

23) HOFF, H.E., SMITH, P.K., WINKLER, A.W.: Cause of death in experimental anuria: J.Clin.Invest. (1941) 20: 607, 854

24) HOLLEMANN-RICHTER: Lehrbuch der organischen Chemie

25) HOPPE-SEYLER/THIERFELDER: Handbuch der Physiologie u. Pathologisch-Chemischen Analyse (1955)

26) LEUTHARDT, F.: Lehrbuch der physiologischen Chemie (1959)

27) MASON, M.F.: Mechanism of Experimental Uremia: Arch.Int.Med. (1937) 60/ 312-336

28) MARCOLONGO, F.: Ricerche cliniche esperimentali sui fenoli nell' uremia, alterazioni dei fenoli del sangue: Riv. di pat. sper. (1937) 8: 540-90

29) MARENZI, A.D.: Phenolemia and Indoxylemia: Their Origin, Significance and Regulation: Am. J. Med. Sci. (1936) 192: 615

30) MOESCHLIN, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen: Thieme-Verlag (1955).

31) NESBIT, R., BURK, L.B. et al: Arch. Surg. (1946) 53: 483

32) PARENTI u. PEKELIS: Ulteriore contributio alla determinazione dei fenoli nel sangue di soggeti sani e di malati: Riv. di Clin. Med. (1934) 35: 791-55

33) RAAB, W.: Cardiotoxic Substances in the Blood and Heart Muscle in Uremia: J.Lab.Clin.Med. (1944) 29: 715-734

34) RAKESTRAW, N.: A Quantitative Method for the Determination of Phenols in Blood: J.biol.Chem. (1923) 56

35) ROEN, R.: The Chemical Basis of Uremia: Blood Phenol: J. Urology (1944) 51: 110

36) ROSCOE, M.H.: Anemia and nitrogen retention in patients with chronic renal failure: (1952) Lancet 1, 144

37) SALVESEN, H.A.: Die Beziehungen zwischen den urämischen Muskelzuckungen und den patholog.-chem. Blutbefunden: Z.Klin.Med. (1931) 115: 522

38) Zitiert nach SARRE, H.: Nierenkrankheiten: Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1959)

39) SEMMELROTH, R.: Untersuchungen über akute u.chron. Urämie: Inaug.Diss. Marburg (1955)

40) SCHMIDT, E.G.: The simultaneous Determination of Phenol and p.-Kresol in Urine: J.biol.chem. (1949) 179: 211

41) SCHMIDT, E.G.: An Ether Extraction Method for the Determination of Urine Phenols: J.biol.chem.

42) SCHNEIDER, R.W., BERNHART, F.W.: A New Test of Liver Function: Am.J.Med. Sci. (1943) 205: 5

43) SMITH, H.W.: The Kidney: Structure and Funktion in Health and Disease: New York Oxford Univ. Press (1951)

44) TANZELLA: Il dosaggio dei fenoli volatili dell' urina: Riv. Clin. Med. (1937) 38: 109

45) THEIS, R.C., BENEDICT, S.R.: The Determination of Phenols in the Blood: J.biol.chem. (1924) 61: 67

46) VOLHARD u. BECHER: Nierenfunktionsprüfungen: Berlin u. Wien (1929)

47) VOLHARD, F.: Die doppelseitigen haemotogenen Nierenerkrankungen: Hdb.d.Inn.Med. VI, Springer-Verlag, Berlin (1931)

48) VOLTERA, M.: An Ether Destillation Method for the determmation of Urine Phenols: Amer.J.Clin.Path. (1942) 12: 525

49) WALLACE, MAXWELL et al: The Relations of Phenol-Retention to Uremia and the Effect of Phthalylsulfathiazole and S.M. on Phenol Production: J.Lab.Clin. Med. (1948) 33

50) WINKLER, A.W., HOFF H.E. and SMITH, P.K.: Electrocardiographic changes and concentration of potassium in serum following intravenous injection of KCl: Am.J.Physiol. 124: 478 (854)

51) WHIPPLE, G.H. and PELKAN, K.F.: A quantitative method of determination of Phenol in blood: J.biol.chem. (1921) 491-526, 49/50

H.) L e b e n s l a u f

Am 28. Mai 1936 wurde ich, Eberhardt, Hermann, Wilhelm Klapprodt, als Sohn des Lehrers Wilhelm Klapprodt und seiner Ehefrau Irene, geborene Eberhardt, in Melsungen (Bezirk Kassel) geboren. Ich bin das zweite von drei Kindern.

Am 9.3.1936 bestand ich an der Klosterschule Bad Hersfeld die Reifeprüfung.

Im S.S. 1956 begann ich in Marburg das Medizinstudium. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich am 28.10.1958. Im zweiten klinischen Semester studierte ich an der Universität Wien, um dann wieder nach Marburg zurückzukehren, wo ich am 31. Juli 1962 das ärztliche Staatsexamen ablegte. Nach dem Staatsexamen arbeitete ich als Medizinal-Assistent bis zum Juli 1963 an der Medizinischen Univ.-Klinik Marburg. Danach hatte ich Gelegenheit, für acht Wochen praktischen Ärzten in Hessen und in Nordrhein-Westfalen zu assistieren. Bis Dezember 1963 arbeitete ich an meiner Dissertation. Vom 15.1. bis 15.8. war ich als Med. Assistent am Berufsgenossenschaftl. Krankenhaus Duisburg-Buchholz tätig. Zur Zeit absolviere ich meine Pflichtzeit in der geburtshilflich-gyn. Abteilung des Krankenhauses Bethesda Stuttgart.